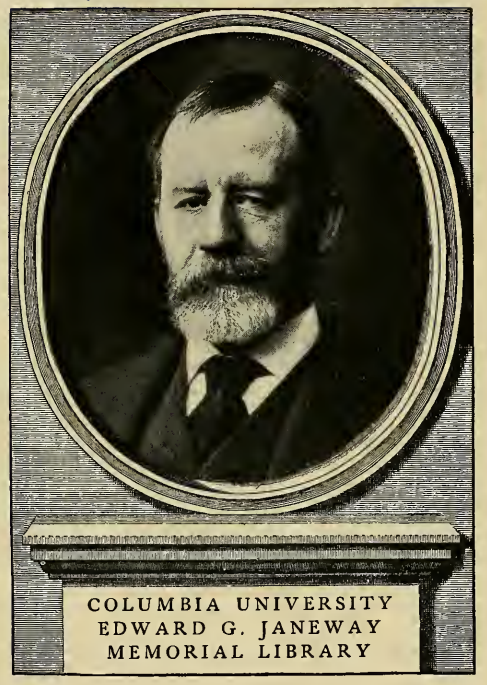
COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE
HEALTH SCIENCES STANDARD
HX00078778

RECAP

RC 641 Eh 8.



COLUMBIA UNIVERSITY
EDWARD G. JANEWAY
MEMORIAL LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2010 with funding from
Open Knowledge Commons

http://www.archive.org/details/dieanaemie00ehrl

SPECIELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

herausgegeben von

HOFRATH PROF. DR. HERMANN NOTHNAGEL

unter Mitwirkung von

San.-R. Dr. **E. Aufrecht** in Magdeburg, Prof. Dr. **A. Baginsky** in Berlin, Prof. Dr. **M. Bernhardt** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **O. Binswanger** in Jena, Hofr. Prof. Dr. **R. Chrobak** in Wien, Prof. Dr. **G. Cornet** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Curschmann** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **P. Ehrlich** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **C. A. Ewald** in Berlin, Dr. **E. Flatau** in Berlin, Doc. Dr. **L. v. Frankl-Hochwart** in Wien, Doc. Dr. **S. Freud** in Wien, Reg.-R. Prof. Dr. **A. v. Frisch** in Wien, Med.-R. Prof. Dr. **P. Fürbringer** in Berlin, Dr. **D. Gerhardt** in Strassburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **K. Gerhardt** in Berlin, Prof. Dr. **Goldscheider** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. Hitzig** in Halle a. d. S., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. A. Hoffmann** in Leipzig, Prof. Dr. **A. Högyes** in Budapest, Prof. Dr. **G. Hoppe-Seyler** in Kiel, Prof. Dr. **R. v. Jaksch** in Prag, Prof. Dr. **A. Jarisch** in Graz, Prof. Dr. **H. Immermann** in Basel, Prof. Dr. **Th. v. Jürgensen** in Tübingen, Dr. **Kartulis** in Alexandrien, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **A. Kast** in Breslau, Prof. Dr. **Th. Kocher** in Bern, Prof. Dr. **F. v. Korányi** in Budapest, Hofr. Prof. Dr. **R. v. Krafft-Ebing** in Wien, Prof. Dr. **F. Kraus** in Graz, Prof. Dr. **L. Krehl** in Jena, Dr. **A. Lazarus** in Charlottenburg, Geh. San.-R. Prof. Dr. **O. Leichtenstern** in Köln, Prof. Dr. **H. Lenhartz** in Hamburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. v. Leyden** in Berlin, Prof. Dr. **K. v. Liebermeister** in Tübingen, Prof. Dr. **M. Litten** in Berlin, Doc. Dr. **H. Lorenz** in Wien, Doc. Dr. **J. Mannaberg** in Wien, Prof. Dr. **O. Minkowski** in Strassburg, Dr. **P. J. Möbius** in Leipzig, Prof. Dr. **C. v. Monakow** in Zürich, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Mosler** in Greifswald, Doc. Dr. **H. F. Müller** in Wien, Prof. Dr. **B. Naunyn** in Strassburg, Hofr. Prof. Dr. **I. Neumann** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **E. Neusser** in Wien, Prof. Dr. **K. v. Noorden** in Frankfurt a. M., Hofr. Prof. Dr. **H. Nothnagel** in Wien, Prof. Dr. **H. Oppenheim** in Berlin, Prof. Dr. **L. Oser** in Wien, Prof. Dr. **E. Peiper** in Greifswald, Hofr. Prof. Dr. **A. Přibram** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Quincke** in Kiel, Prof. Dr. **E. Remak** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Riegel** in Giessen, Prof. Dr. **O. Rosenbach** in Berlin, Prof. Dr. **A. v. Rosthorn** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Schmidt-Rimpler** in Göttingen, Hofr. Prof. Dr. **L. v. Schrötter** in Wien, Prof. Dr. **F. Schultze** in Bonn, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Senator** in Berlin, Prof. **Azévedo Sodré** in Rio Janeiro, Doc. Dr. **M. Sternberg** in Wien, Doc. Dr. **G. Sticker** in Giessen, Prof. Dr. **K. Stoerk** in Wien, Prof. Dr. **H. Vierordt** in Tübingen, Prof. Dr. **O. Vierordt** in Heidelberg, Prof. Dr. **R. Wollenberg** in Halle a. d. S., Doc. Dr. **O. Zuckerkandl** in Wien.

VIII. BAND,
I. THEIL, I. HEFT.

DIE ANAEMIE.

I. ABTH.: NORMALE UND PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE DES BLUTES.

Von

PROF. DR. P. EHRLICH und DR. A. LAZARUS

GEH. MED.-RATH IN BERLIN IN CHARLOTTENBURG.

WIEN, 1898.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

DIE ANAEMIE.

I. ABTHEILUNG.

NORMALE UND PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE DES BLUTES.

VON

GEH. MED.-R. PROF. D^R. P. EHRLICH
IN BERLIN

UND

D^R. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

MIT 3 ABBILDUNGEN UND 1 CURVE.

WIEN 1898.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.

RC 641
E h8

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

Seite

Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blutuntersuchung 1

Die Blutmenge 2
Zahl der roten Blutkörperchen 3
Grössenverhältnisse der roten Blutkörperchen 9
Haemoglobingehalt des Blutes 10
Specifisches Gewicht des Blutes 12
Hygraemometrie 15
Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen 15
Alkalescenz des Blutes 16
Gerinnungsfähigkeit des Blutes 16
Abscheidung des Blutserums 17
Resistenz der roten Blutkörperchen 18

Die Morphologie des Blutes 18

A) Untersuchungsmethode 18
Gewinnung des Trockenpräparates 20
Fixation des Trockenpräparates 22
Färbung des Trockenpräparates 23
Theorie der Färbung 24
Combinationsfärbungen 25
Die Triacidlösung 26
Andere Farblösungen 27
Glycogennachweis im Blut 30
Die mikroskopische Feststellung der Alkaliverteilung im Blut 30

B) Normale und pathologische Histologie des Blutes 31

Die roten Blutkörperchen 31
Verringerung des Haemoglobingehalts 32
Anaemische oder polychromatophile Degeneration 33
Die Poikilocytose 35
Kernhaltige rote Blutkörperchen 36
Normoblasten und Megaloblasten 37
Die Kernschicksale der Erythroblasten 38
Die klinischen Unterschiede der Erythroblasten 41

Seite

Die weissen Blutkörperchen 45

I. Normale Histologie und Eintheilung der weissen Blutkörperchen . . . 45

Die Lymphocyten 45

Die grossen mononucleären Leucocyten 49

Die Uebergangsformen 49

Die polynucleären Leucocyten 49

Die eosinophilen Zellen 50

Die Mastzellen 51

Pathologische Formen der weissen Blutkörperchen 51

Die neutrophilen Myelocyten 51

Die eosinophilen Myelocyten 52

Die neutrophilen Pseudolymphocyten 53

Die Reizungsformen 53

II. Ueber die Entstehungsorte der weissen Blutkörperchen 54

α) Die Milz 56

β) Die Lymphdrüsen 67

γ) Das Knochenmark 71

III. Ueber die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula 81

Geschichte der Granulaforschung seit Ehrlich 81

Darstellungsmethoden 83

Die vitale Färbung der Granula 84

Die Bioblastentheorie (Altmann) 87

Die Granula als Stoffwechselproducte der Zellen (Ehrlich) . . . 88

Secretionsvorgänge an granulirten Zellen 91

IV. Die Leucocytose 93

Die biologische Bedeutung der Leucocytose 94

Die Morphologie der Leucocytosen 96

α_1) Die polynucleäre neutrophile Leucocytose 97

Definition 97

Klinisches Vorkommen 98

Entstehung 100

α_2) Die polynucleäre eosinophile Leucocytose einschliesslich der Mastzellen 101

Definition 101

Klinisches Vorkommen 102

Entstehung 105

β) Die Leukaemie („gemischte Leucocytose“) 115

Lymphatische Leukaemie 117

Myelogene Leukaemie 117

Morphologischer Charakter 119

Entstehung 127

V. Die Leucopenie 130

Die Blutplättchen. Die Haemokonien 131

Literaturverzeichniss 135

Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blutuntersuchung.

Der Begriff „Anaemie“ hat im Gebrauch der praktischen Heilkunde nicht völlig denselben Inhalt als in der Abgrenzung, die die wissenschaftliche Forschung ihm gegeben hat. Die erstere sieht als das Charakteristische anaemischer Zustände einige auffallende äussere Symptome an: Blässe der Haut und eine im Vergleich zur Norm geringere Rötung der Schleimhäute der Augen, der Lippen, der Mundhöhle und des Rachens. Nach dem Vorhandensein dieser Erscheinungen wird nicht nur eine Anaemie angenommen, sondern aus ihrer grösseren und geringeren Stärke werden auch Schlüsse auf den Grad der Blutarmut gezogen.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass eine Begriffsbestimmung, die auf einem so häufigen und elementaren Symptomencomplex sich aufbaut, manches nicht Zusammengehörige aneinanderreihen, vielleicht aber auch Dinge, die ihrem Wesen nach von ihr getroffen werden müssten, bei Seite lassen wird. In Wahrheit sind denn auch eine Reihe von Unklarheiten und Widersprüchen auf diesen Umstand zurückzuführen.

Die erste Aufgabe einer wissenschaftlichen Betrachtung der anaemischen Zustände ist daher, ihr Gebiet sorgfältiger abzustecken. Dazu werden die erwähnten äusseren Symptome wenig geeignet erscheinen, so sehr an der richtigen Stelle ihre praktische Bedeutung anzuerkennen sein wird.

Nach seiner Bildung bezieht sich das Wort **„Anaemie“** auf einen Blutgehalt, der geringer ist als der der Gesunden. Diese Abnormität kann eine „allgemeine“ sein und den ganzen Organismus betreffen oder als eine „locale“ auf einen umschriebenen Bezirk, ein einzelnes Organ sich beschränken. Die letztere Art, die localen Anaemien haben wir von vornherein aus unserer Betrachtung auszuschalten.

Es kann nun a priori der Blutgehalt eines Organismus in zweierlei Hinsicht geringer sein als der eines Gesunden: quantitativ und qualitativ. Es kann eine Verringerung der Blutmenge ohne Änderung der Blutzusammensetzung, eine „Oligaemie“, bestehen. Die Verringerung der Blutqualität kann ihrerseits wiederum völlig unabhängig von der Blutmenge sein und muss sich in erster Reihe in einer Verminderung

der physiologisch wichtigsten Bestandtheile des Blutes ausdrücken. Demnach unterscheiden wir als Haupttypen der Blutveränderungen: die Verminderung des Haemoglobingehaltes (Oligochromaemie) und die Verminderung der roten Blutkörperchen (Oligocythaemie).

Alle Zustände, in denen eine Verminderung des Haemoglobingehaltes nachzuweisen ist, sehen wir als anaemische an; in den weitaus meisten Fällen, wenn auch nicht constant, bestehen gleichzeitig, in geringerem oder höherem Masse, Oligaemie und Oligocythaemie.

Auf die Erkenntnis dieser Veränderungen richten sich mittelbar oder unmittelbar die wichtigsten Methoden der klinischen Haematologie.

Für **die Bestimmung der gesamten Blutmenge** steht bisher allerdings noch keine klinische brauchbare Methode zur Verfügung. Einen gewissen Anhaltspunkt finden wir in der Beobachtung der eingangs erwähnten Symptome der Röte oder Blässe von Haut und Schleimhäuten. Doch sind ja diese in hohem Masse auch von der Blutbeschaffenheit und nicht allein von dem Füllungszustand der peripherischen Gefässe abhängig. Will man daher letzteren als Massstab für die gesammte Blutmenge gebrauchen, so empfiehlt es sich, mit blossem Auge sichtbare, isolierte Gefässe, z. B. der Sclera, zu betrachten. Am zweckmässigsten ist es jedoch, ophthalmoskopisch die Weite der Gefässe am Augenhintergrund zu beobachten. Raehlmann hat gezeigt, dass in 60% von Fällen chronischer Anaemie, wo Haut und Schleimhäute sehr blass sind, Hyperaemie der Netzhaut besteht; ein Beweis, dass in solchen Fällen zwar blasses, aber keineswegs weniger Blut als normal in den Gefässen circuliert. Einen wichtigen Aufschluss giebt ferner, wenn auch nur bei erheblicher Verminderung der Blutmenge, die Beschaffenheit des Pulses, dessen besondere Kleinheit und Weichheit stets bei starker Oligaemie gefunden wird.

Ein weiteres Kriterium für die Blutmenge giebt, mit gewissen Einschränkungen, die besonders von der Gerinnungsfähigkeit des Blutes abhängen, das Bluten frischer Stichwunden. Wer häufig Blutuntersuchungen bei Anaemischen gemacht hat, hat erfahren, dass in dieser Beziehung ganz ausserordentliche Schwankungen vorkommen: in einzelnen Fällen gelingt es auf die gewöhnliche Weise kaum, einen Tropfen Blut zu gewinnen, während in anderen das Blut reichlich entströmt. Man wird nicht fehlgehen, in dem ersten Fall eine absolute Verminderung der Blutmenge anzunehmen. Immer aber liefert der Füllungszustand der peripherischen Gefässe nur Kennzeichen von relativem Wert, da ja der Blutgehalt der inneren Organe ein ganz anderer sein kann.

Die Aufgabe, die Blutmenge eines Körpers genau, wenn möglich zahlenmässig, zu bestimmen, ist stets als eine dringende anerkannt worden; ihre Lösung würde einen ganz wesentlichen Fortschritt der Blutlehre bedeuten. Von den für die Klinik in Betracht kommenden Me-

thoden, die hierfür bisher vorgeschlagen worden sind, rührt die eine von Tarchanoff her. Tarchanoff schlägt vor, durch Bestimmung des Wasserverlustes bei energischen Schwitzcuren und vergleichenden Zählungen der roten Blutkörperchen vor und nach dem Schwitzen ein Urteil über die Blutmenge herzustellen. Abgesehen von mannigfachen theoretischen Bedenken, ist diese Methode viel zu umständlich, als dass sie praktisch angewandt werden kann.

Quincke hat bei Gelegenheit therapeutischer Bluttransfusionen durch Rechnung die Blutmenge zu ermitteln gesucht. Aus der Zahl der roten Blutkörperchen des Blutempfängers vor und nach der Bluttransfusion, der Menge des eingespritzten Blutes und der Zahl der roten Blutkörperchen in diesem könne man mittels einer einfachen mathematischen Formel die Blutmenge des Blutempfängers bestimmen. Auch diese Methode ist nur in besonderen Fällen praktisch durchführbar und unterliegt mancherlei theoretischen Einwänden. Zuerst ist sie ja natürlich abhängig von dem relativen Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen, insofern als z. B. die Transfusion von normalem Blut in normales gar keine Veränderung in der Zahl hervorbringen würde. Schon dieser Hinweis zeigt, dass theoretisch dies Verfahren nur in einigen besonderen Fällen verwendbar ist. Es ist zwar bewiesen, dass bei einem Individuum mit sehr geringer Blutkörperchenzahl, dem normales Blut injiciert wird, eine Vermehrung der roten Blutkörperchen im mm^3 zu stande kommt; aber es ist doch sehr gewagt, daraus das Volumen des praeexistierenden Blutes bestimmen zu wollen, da zweifellos dem Akt der Transfusion unmittelbar ausgleichende Flüssigkeitsströmungen und Änderungen in der Blutverteilung folgen.

Viel aussichtsreicher dürfte es sein, in die Blutbahn direct chemische gelöste Körper einzuführen, die zunächst im Serum verbleiben und nicht so leicht die Gefässbahn verlassen („serotrope Stoffe"). Besonders kämen hier die Antikörper in Betracht, von denen ja insbesondere durch die Untersuchungen Behring's bekannt ist, dass sie längere Zeit im Serum zurückgehalten werden. Es ist nun verhältnismässig einfach, den Grad der Verdünnung zu ermitteln, den ein solcher Körper in der Blutbahn erfährt. Man spritzt z. B. in die Blutbahn eines Individuums 1 cm^3 Tetanus-Antitoxin-Lösung von genau bekannter Stärke, wartet eine Reihe von Blutumläufen ab, die eine gleichmässige Mischung des Antitoxins mit dem Gesamtblut herbeiführen müssen, und entzieht nun durch Punktion einer Armvene einige cm^3 Blut. Entfaltet dieses, beziehungsweise sein Serum, z. B. nur den 3000sten Teil der antitoxischen Fähigkeiten der unverdünnten Substanz, so muss das in der Blutbahn kreisende Serum 3000 cm^3, also das Gesamtblut über 6000 cm^3, betragen. Bei Anaemischen ist natürlich dazu das Volumverhältniss von Serum zu roten Blutkörperchen für jeden Einzelfall noch zu bestimmen. Durch diese

Methode liesse sich möglicherweise das Ziel erreichen, die Blutmenge am Lebenden ohne erhebliche Schwierigkeiten recht genau zu bestimmen.

Es giebt keine Eigenschaft des Blutes, die so genau und vielfältig geprüft worden ist, als **die Zahl der roten Blutkörperchen im *mm*³ Blut.** Die ziemlich bequeme Handhabung der Zählapparate und die Gewährung eines anscheinend absoluten Masses haben den Zählmethoden schnell Eingang in die Klinik verschafft. Allgemein dienen jetzt zur Zählung der Blutkörperchen der Thoma-Zeiss'sche oder ähnlich construierte Apparate, deren Princip und Anwendungsweise als bekannt vorauszusetzen ist. Zur Verdünnung des Blutes können hierbei eine ganze Reihe von Flüssigkeiten dienen, die insgesamt die Aufgabe erfüllen, die roten Blutkörperchen in ihrer Gestalt und Farbe zu conservieren, ihr Zusammenballen zu verhindern und ihr rasches Sedimentieren zu ermöglichen. Von den bekannteren Lösungen seien hier die Pacini'sche und die Hayem'sche Flüssigkeit angeführt:

Pacini'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	2·0
	Natr. chlor.	4·0
	Glycerin	26·0
	Aquae destillat.	226·0
Hayem'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	0·5
	Natrii Sulfur.	5·0
	Natrii chlorat.	1·0
	Aquae destill.	200·0

Die Zählung der weissen Blutkörperchen, die mit demselben Instrument, nur in der Regel am 10fach statt am 100fach verdünnten Blut ausgeführt wird, erfordert eine Verdünnungsflüssigkeit, welche die roten zerstört, dagegen die weissen durch Hervorhebung der Kerne leichter erkennen lässt. Es empfiehlt sich dazu am besten die schon von Thoma angegebene ca. 0·5procentige Essigsäurelösung, der man noch eine Spur Methylviolett zusetzt.*)

Die Resultate dieser Zählungsmethoden sind hinlänglich genau, indem sie nach den Arbeiten von R. Thoma und I. F. Lyon, die zahlreiche Bestätigung erfahren haben, nur geringe Fehlerwahrscheinlichkeiten haben, und zwar 5% bei der Zählung von 200 Zellen, 2% bei 1250, 1% bei 5000, 0·5% bei 20.000 gezählten Zellen.

Was die praktische Ausführung der Methoden anbetrifft, so kommen hier Momente in Betracht, die die Genauigkeit der Zahlen nach anderer Richtung ungünstig beeinflussen. Von Cohnstein und Zuntz u. A. ist der Nachweis erbracht, dass das Blut der grösseren Gefässstämme eine constante Zusammensetzung hat, dass aber in den Gebieten der kleineren Gefässe und Capillaren die körperlichen Elemente bei sonst normalem

*) Über die Bestimmung des Zahlenverhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen, sowie der einzelnen Formen zu einander vgl. den morphologischen Abschnitt.

Blut erhebliche Schwankungen in ihrer Zahl erleiden. So differiert z. B. bei einem halbseitig Gelähmten das Capillarblut beider Seiten, so erhöhen Stauung, Kälte u. a. local die Zahl der roten Blutkörperchen. Es ergiebt sich hieraus die Regel, dass man zu Zwecken der Zählung das Blut nur aus Körperteilen entnehmen soll, die frei von auffälligen Veränderungen sind; dass man alle Eingriffe vermeidet, welche, wie starkes Reiben, Frottieren u. a., die Capillarcirculation ändern; dass man die Untersuchung in eine Zeit verlegen soll, in welcher die Zahl der roten Blutkörperchen nicht durch Nahrungsaufnahme oder Arzneistoffe künstlich beeinflusst ist.

Es ist allgemeiner Brauch, das Blut der Fingerbeere zu entnehmen und nur ausnahmsweise, z. B. bei Oedemen der Finger, andere Orte, wie Ohrläppchen, grosse Zehe (diese namentlich bei Kindern), zu wählen. Es ist unzweckmässig, den Stich mit einer spitzen Nadel oder etwa gar mit besonders dazu construierten, offenen oder verdeckten Lancetten auszuführen; am meisten empfiehlt es sich, statt aller complicierten Apparate mit einer neuen Stahlschreibfeder, deren eine Zinke abgebrochen ist, die Punction auszuüben. Man kann solche Feder leicht durch Glühendmachen desinficieren und erzielt mit ihr nicht eine Stich-, sondern eine besser brauchbare Schnittwunde, aus der das Blut ohne stärkeren Druck ausgiebig hervorströmt.

Das Material, das über Zählungen der roten Blutkörperchen an Gesunden in der Litteratur niedergelegt ist, erscheint fast unübersehbar. Nach den ausführlichen neuen Zusammenstellungen von Reinert und v. Limbeck gelten folgende Zahlen (auf den mm^3 berechnet und abgerundet) als physiologisch:

Männer:

Maximum	Minimum	Durchschnitt
7,000.000	4,000.000	**5,000.000**

Frauen:

Maximum	Minimum	Durchschnitt
5,250.000	4,500.000	**4,500.000**

Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht jedoch erst von der Pubertät des Weibes ab; bis zum Eintritt der Menstruation ist sogar beim weiblichen Geschlecht die Zahl der roten Blutkörperchen ein wenig grösser (Stierlin). Sonst scheint das Lebensalter nur insofern einen Unterschied in der Zahl der roten Blutkörperchen zu bedingen, als bei Neugeborenen regelmässig Polycythaemie (bis zu $8^1/_2$ Millionen am ersten Lebenstage) beobachtet wird (E. Schiff). Doch schon

von der ersten Nahrungsaufnahme ab tritt, wenn auch staffelförmig, eine allmähliche Abnahme zur Normalzahl ein, die nach etwa 10—14 Tagen erreicht ist. Dagegen ist die hie und da im hohen Lebensalter beobachtete Oligocythaemie nach Schmaltz nicht regelmässig und kann daher nicht als physiologische Eigentümlichkeit des Greisenalters gelten, sondern muss durch allerlei in diesem Alter wirksame Nebenumstände bedingt sein.

Der Einfluss, den die Nahrungsaufnahme auf die Zahl der roten Blutkörperchen zu haben pflegt, ist im wesentlichen auf die Flüssigkeitszufuhr zu schieben und so unbedeutend, dass die Abweichungen zum Teil noch innerhalb der Fehlerweiten der Zählmethoden liegen.

Andere physiologische Momente: Menstruation (d. h. die einmalige), Gravidität, Lactation, verändern die Blutkörperchenzahl nicht in nachweisbarem Grade; ebenso wenig bestehen Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blut.

Alle diese Schwankungen der Blutkörperchenzahl, die innerhalb der physiologischen Grenzen liegen, sind nach Cohnstein und Zuntz abhängig von vasomotorischen Einflüssen. Reize, unter denen die peripherischen Gefässe enger werden, vermindern die Zahl der roten Blutkörperchen an Ort und Stelle; die Erregung der Vasodilatatoren bewirkt das Gegenteil. Daraus geht auch hervor, dass die physiologischen Schwankungen der Zahl in der Raumeinheit nur der Ausdruck einer veränderten Verteilung der roten Elemente innerhalb der Blutbahn sind und ganz unabhängig von Neubildung und Untergang der Zellen.

Von grossem Einfluss auf die Blutkörperchenzahl sind anscheinend klimatische Verhältnisse. Diese für die Physiologie, Pathologie und Therapie gleich wichtige Frage ist gerade in den letzten Jahren in den Vordergrund getreten, seitdem Viault durch seine Untersuchungen auf der Höhe der Cordilleren die Anregung dazu gegeben hat. Aus seinen Untersuchungen, wie aus denen von Mercier, Egger, Wolff, Koeppe, v. Jaruntowski und Schröder, Miescher, Kündig u. a. geht hervor, dass bei einem gesunden Manne mit der normalen Durchschnittsziffer von 5,000.000 im mm^3 sich unmittelbar, nachdem er an einen Ort von erheblich grösserer Seehöhe gelangt ist, die Zahl der roten Blutkörperchen zu erhöhen beginnt. Unter staffelförmigem Anstieg wird innerhalb 10 bis 14 Tagen eine neue Durchschnittsziffer constant, die die ursprüngliche erheblich übertrifft, und zwar um so mehr, je grösser die Höhendifferenz des früheren und des gegenwärtigen Aufenthaltsortes ist. Auch die auf der Höhe Geborenen und Angesessenen haben ein physiologisches Mittel der Blutkörperchenzahl, das das der Ebene bedeutend übertrifft, und das in der Regel sogar noch um einiges grösser ist als das der Acclimatisierten, beziehungsweise nur vorübergehend auf der Höhe sich Aufhaltenden.

In welchem Masse der Aufstieg in grössere Seehöhen die Blutkörperchenzahl vom normalen Durchschnitt (5,000.000) abweichen lässt, sei durch folgende kleine Scala veranschaulicht.

Autor	Ort	Seehöhe	Vermehrung um
v. Jaruntowski:	Görbersdorf	561 m.	800.000
Wolff und Koeppe:	Reiboldsgrün	700 m.	1,000.000
Egger:	Arosa	1800 m.	2,000.000
Viault:	Cordilleren	4392 m.	3,000.000

Genau der entgegengesetzte Vorgang ist zu beobachten, wenn ein Acclimatisierter mit dieser hohen Blutkörperzahl wieder an einen Ort mit geringerer Seehöhe kommt. Hier bildet sich alsbald der entsprechend niedrigere physiologische Durchschnitt aus.

Diese hochinteressanten Vorgänge haben zu verschiedenen Deutungen und Hypothesen Anlass gegeben. Einerseits sah man in der geringeren Sauerstoffspannung der Höhenluft die unmittelbare Veranlassung zur Vermehrung der roten Blutkörperchen. Namentlich Miescher bezeichnete den O-Mangel als einen specifischen Anreiz zur Neubildung der Erythrocyten. Abgesehen von der physiologischen Unwahrscheinlichkeit einer so rapiden und umfassenden Neubildung muss man auch von dieser Deutung abstehen, weil das histologische Blutbild keinerlei Beweis (z. B. Normoblasten) für sie darbietet. Koeppe, der einen Teil seiner Untersuchungen speciell auf die morphologischen Befunde während der Acclimatisation an die Höhenluft gerichtet hat, konnte zeigen, dass bei der Vermehrung der Zahl zwei völlig von einander unabhängige und verschiedene Processe zu unterscheiden sind. Er sah, wenn schon wenige Stunden nach der Ankunft in Reiboldsgrün die Zahl der roten Blutscheiben erhöht war, gleichzeitig reichlich Poikilocyten und Mikrocyten auftreten. Also ist die anfängliche Vermehrung durch Abschnürung und Teilung aus den bereits im circulierenden Blut vorhandenen roten Blutkörperchen erklärt. Koeppe sieht in Anlehnung an Ehrlich's Auffassung der Poikilocytose in diesem Vorgange eine physiologische Anpassung an den niedrigeren Luftdruck und die dadurch erschwerte Sauerstoffaufnahme. Die Erschwerung der Function des Haemoglobins wird gewissermassen dadurch ausgeglichen, dass der gesamte Haemoglobinvorrat eine grössere Oberfläche als vorher erhält und so einer gesteigerten Respiration fähig wird. So ist auch die auffallende Thatsache, dass mit der so schlagend eintretenden Erhöhung der Körperchenzahl anfänglich keine Erhöhung des Haemoglobingehaltes und des Gesamtvolumens der roten Blutkörperchen einhergeht, leicht verständlich. Diese Werte werden erst erhöht, wenn der zweite Process einsetzt, der zu seiner Entwicklung naturgemäss eines grösseren Zeitraumes bedarf: die erhöhte Neubildung normaler roter

Blutscheiben. In demselben Masse, in dem diese Neubildung zu Stande kommt, verschwinden wieder die Poikilocyten und Mikrocyten, und es ergiebt sich zuletzt ein Blut, welches durch eine erhöhte Zahl normaler roter Blutkörperchen und entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes und der Volumprocente der körperlichen Elemente ausgezeichnet ist.

Andere Autoren nehmen jedoch überhaupt nur eine Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit, jedoch nicht eine absolute im ganzen Organismus an. E. Grawitz z. B. hat die Meinung ausgesprochen, dass die erhöhte Körperchenzahl sich lediglich durch vermehrte Concentration des Blutes erklären lasse, die die Folge gesteigerter Wasserabgabe des Körpers in diesen Höhen sei. Ähnlich verhielten sich auch Versuchstiere, die Grawitz in entsprechend verdünnter Luft leben liess. v. Limbeck, sowie Schumburg und Zuntz wenden gegen diese Erklärung ein, dass, wenn der Wasserverlust solch erhebliche Erhöhungen der Zahl bedinge, auch eine entsprechende Herabsetzung des Körpergewichtes zur Beobachtung kommen müsse, was keineswegs der Fall sei.

Auch Schumburg und Zuntz sehen die Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hochgebirge nur als eine relative an und erklären dieselbe durch eine veränderte Verteilung der körperlichen Elemente innerhalb des Gefässsystems. Schon in früheren Arbeiten hatten Cohnstein und Zuntz bewiesen, dass die Blutkörperchenzahl im Capillarblut erheblich wechselt, je nach der Weite der Gefässe und der Geschwindigkeit der Strömung in ihnen. Wenn man bedenkt, wie mannigfachen Einflüssen diese beiden Momente physiologisch schon unterliegen, wird man auch die Veränderungen der Blutkörperchenzahl nicht ohne deren Berücksichtigung deuten. Auch bei dem Aufenthalt im Höhenklima bewirken verschiedene Factoren Veränderungen der Gefässweite und der Circulation. Dazu gehören die intensive Belichtung (Fülles), die Temperaturerniedrigung, Muskelanstrengungen, erhöhte Atemthätigkeit. Es ist demnach nicht zu bezweifeln, dass auch ohne Mikrocytenbildung und ohne Neubildung die Zahl der roten Blutkörperchen im Capillarblut erhebliche Veränderungen erfahren kann.

Der Gegensatz, in dem nach dem Gesagten die Ansichten von Grawitz, Zuntz und Schumburg einerseits, die der erstgenannten Autoren andererseits stehen, findet wohl darin seine Lösung, dass die Momente der veränderten Blutverteilung und des Wasserverlustes eine grössere Rolle in den acuten Veränderungen spielen. Sie treten aber um so mehr zurück, je länger der Aufenthalt in der grösseren Seehöhe dauert (Viault). Wir glauben daher aus dem vorliegenden Material den Schluss ziehen zu können, dass bei längerem Aufenthalt in hochgelegenen Orten die Zahl der roten Blutkörperchen sich absolut erhöht, ein Einfluss, dessen therapeutische Wichtigkeit auf der Hand liegt.

Neben dem Höhenklima ist auch der Einfluss der Tropen auf die Blutbeschaffenheit, im besonderen die Körperchenzahl geprüft worden; jedoch fanden sowohl Eykmann als Glogner keine Abweichungen von der Norm, obwohl das fast regelmässig blasse Aussehen der Europäer in den Tropen darauf hinwies. Auch hier scheinen lediglich Änderungen der Blutverteilung eine Rolle zu spielen, die ohne qualitative Veränderungen des Blutes einhergehen. — — —

Nicht ebenso grosse Zuverlässigkeit wie für normales Blut, in dem im allgemeinen alle roten Blutzellen von gleicher Grösse und gleichem Haemoglobingehalt sind, kann der Thoma-Zeiss'schen und den verwandten Zählmethoden für anaemisches Blut beigemessen werden. In diesem sind, wie wir später zeigen werden, die roten Blutkörperchen unter sich sehr ungleich. Es kommen einerseits haemoglobinarme, andererseits sehr kleine Formen vor, die bei der feuchten Zählung überhaupt nicht gesehen werden können.

Selbst wenn wir von diesen extremen Formen absehen, so entsprechen durchaus nicht 1000 rote Blutkörperchen der Anaemischen der gleichen Menge des normalen Blutes in ihrem physiologischen Wert. Es ergiebt sich aus all diesem die Notwendigkeit, das Resultat der Zählung der roten Blutkörperchen nicht ohne engen Zusammenhang mit haemoglobinometrischen und histologischen Bestimmungen zu verwerten. Von diesen losgelöst ist gerade in pathologischen Fällen die blosse Zahl häufig irreführend.

Es ist deshalb zuweilen wünschenswert, die Angaben der Zahl durch **die Bestimmungen der Grösse des einzelnen roten Blutkörperchens** zu ergänzen. Dieselben geschehen durch directe Messung der Durchmesser mittels Ocularmikrometers, die sowohl am trockenen (s. unten) als am feuchten Präparat vorgenommen werden kann, obwohl im allgemeinen wegen der weit bequemeren Ausführung das erstere vorzuziehen sein wird. Allerdings erfordert die Ausführung dieser Methode eine besondere Sorgfalt der Technik. Man überzeugt sich leicht an normalem Blut, dass die roten Blutkörperchen in den dicken Schichten des Trockenpräparates kleiner erscheinen als in den dünneren Partien. Dieser Unterschied erklärt sich daraus, dass in den dicken Schichten die roten Scheiben vor dem Eintrocknen noch im Serum schwimmen, während sie an den dünnen Stellen durch eine capillare Schicht des Serums mit der Unterlage verbunden sind. Hier erfolgt nun die Eintrocknung fast momentan, und zwar von der Peripherie der Scheibe aus, so dass eine Gestalt oder Grössenveränderung nicht mehr zu Stande kommen kann. Dagegen läuft der Vorgang der Trocknung in den dickeren Partien langsamer ab und wird deshalb von einer Schrumpfung der Scheiben begleitet.

Schon beim Gesunden zeigt eine derartige Betrachtung des Blutes geringe Unterschiede in den einzelnen Blutscheiben. Der physiologische Durchschnitt des Durchmessers der grössten Fläche ist nach Laache, Hayem, Schumann u. a. bei Männern und Frauen 8·5 μ, (max. 9·0 μ, min. 6·5 μ). Im anaemischen Blut werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Elementen erheblicher, so dass man die Durchschnittswerte erhält, indem man Maxima und Minima und die Masse einer grossen Zahl von Zellen, deren Auswahl „blind" zu treffen ist, feststellt. Bei hochgradiger Ungleichheit der Scheiben untereinander entbehrt aber diese mikroskopische Messung jedes wissenschaftlichen Wertes. — —

So wertvoll auch die Kenntnis der absoluten Zahl für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sei, sie giebt uns keinen Anhalt über den **Haemoglobingehalt des Blutes,** den entscheidenden Gradmesser der Anaemieen. Für die Beurteilung des letzteren dienen eine Reihe klinischer Methoden: einmal directe, wie die colorimetrische Ermittlung des Haemoglobingehaltes, zweitens indirect verwertbare, wie die Bestimmung des specifischen Gewichtes, des Volumens der roten Blutkörperchen und etwa noch die Ermittlung der Trockensubstanz des Gesamtblutes.

Unter den directen Methoden der Haemoglobinbestimmung, welche durch die Messung der Färbekraft des Blutes ihr Ziel zu erreichen suchen, wollen wir zunächst eine erwähnen, welche zwar auf grössere klinische Genauigkeit keinen Anspruch erhebt, die aber zu einer schnellen Orientierung am Krankenbett uns häufig gute Dienste geleistet hat. Man kann nämlich wesentlich schärfer als in dem aus dem Fingerstich quellenden Tropfen den Unterschied der Farbe anaemischen und gesunden Blutes erkennen, wenn man etwas Blut mit Leinwand oder Filtrierpapier abfängt und so in dünner Schicht spontan sich verteilen lässt. Bei einiger Erfahrung kann man auf diese Weise Schlüsse auf den Grad der etwa bestehenden Anaemie erheben. Würde diese einfache, so bequem selbst in der Sprechstunde auszuführende Methode sich mehr einbürgern, so könnte das allein schon dazu beitragen, die so beliebte Aushülfsdiagnose: „Anaemie" erheblich an Boden verlieren zu lassen. Auch für neurasthenische Patienten, die, wie so häufig, anaemisch zu sein sich einbilden und auch anaemisch aussehen, genügt häufig solche demonstratio ad oculos, sie vom Gegenteil zu überzeugen.

Von den die Färbekraft des Blutes messenden Apparaten ist wohl der schärfste die „Hoppe-Seyler'sche colorimetrische Doppelpipette", bei der eine genau titrierte Lösung von Kohlenoxyd-Haemoglobin als Vergleichungsobject dient. Die zuverlässige Bereitung und Erhaltung einer solchen Normallösung ist jedoch mit solchen Schwierigkeiten verknüpft, dass auch diese Methode nicht zu den klinisch verwendbaren, die wir

hier ausschliesslich zu berücksichtigen haben, zu zählen ist. Im letzten Jahre hat Zangemeister, ein Schüler Kühne's, einen Apparat für colorimetrische Zwecke angegeben und auch für Haemoglobinbestimmungen in erster Reihe verwertet. Der Apparat beruht auf dem Princip, dass aus der Dicke der Schicht, in welcher die zu prüfende Lösung dieselbe Farbenintensität hat wie eine Normallösung, der Farbstoffgehalt berechnet werden kann. Als Normallösung benützt Zangemeister eine aus Schweineblut hergestellte Methaemoglobin-Glycerinlösung. Eine klinische Würdigung dieser Methode ist unseres Wissens bisher nicht erfolgt, muss aber als eine wichtige Aufgabe bezeichnet werden. Denn die Praxis muss sich vorläufig mit weniger exacten Apparaten begnügen, in denen gefärbtes Glas oder haltbare Farblösungen den Massstab für die Färbekraft des Blutes abgeben. Darauf beruhen eine ganze Anzahl von Apparaten, von denen besonders der „Haemometer" von Fleischl und der unter anderem auch durch seinen geringen Preis sich auszeichnende „Haemoglobinometer" von Gowers in der Klinik Anwendung finden. Beide Apparate geben an, wie viel Procent Haemoglobin des Normalen das untersuchte Blut besitzt, und sind in ihren Resultaten für praktische Zwecke und die Angabe relativer Werte hinlänglich genau, wenn auch bei ungeübten Untersuchern Fehler bis zu 10% und darüber vorkommen (cf. K. H. Mayer). In der jüngsten Zeit hat Biernacki gegen die colorimetrischen Methoden der quantitativen Haemoglobinbestimmung Bedenken ausgesprochen, indem er hervorhebt, dass die Färbekraft des Blutes nicht allein von seinem Haemoglobingehalt, sondern auch von der Färbung des Plasmas und dem grösseren oder geringeren Eiweissgehalt des Blutes abhängt. Diese Einwände werden aber für die erwähnten Apparate völlig hinfällig durch die Überlegung, dass das Blut hier so stark mit Wasser verdünnt wird, dass die ursprünglich etwa vorhandenen Differenzen dadurch auf Null reduciert werden.

Unter den Methoden, welche indirect die Haemoglobinmenge im Blut bestimmen wollen, ist diejenige der Berechnung aus dem Eisengehalt des Blutes scheinbar ganz exact, da das Haemoglobin einen constanten Fe-Gehalt von 0·42% besitzt. Für normales Blut ist die Berechtigung dieser Methode allenfalls zuzugeben; hier besteht wirklich eine genaue Proportion zwischen Haemoglobin- und Eisengehalt. Vor kurzem hat A. Jolles einen Apparat zur quantitativen Bestimmung des Bluteisens, „Ferrometer", ausgegeben, der eine schnelle und genaue Bestimmung des Eisens aus geringen Blutmengen ermöglicht.

Für pathologische Fälle ist jedoch diese Methode der Bestimmung des Haemoglobin aus dem Eisen nicht empfehlenswert. Prüft man nämlich unter dem Mikroskop Blut eines Anaemischen mit Fe-Reagentien, so findet man schon direct an zahlreichen roten Blutkörperchen Fe-Reaction; das be-

deutet den Nachweis von Eisen, welches gar keinen Bestandteil des Haemoglobins bildet. Anderes Eisen kann noch in einer nicht direct nachweisbaren Eisenalbuminatverbindung in den morphotischen Elementen, auch in den weissen enthalten sein. Es ist ferner bekannt, dass bei Anaemien der Eisengehalt aller Organe sehr stark erhöht ist (Quincke), offenbar vielfach als Ausdruck der erhöhten Zerstörung von Haemoglobin („Schlackeneisen", „spodogenes Eisen"). In zahlreichen Fällen könnte man auch daran denken, dass die Eisentherapie die Menge des Eisens im Blut und in den Organen vermehrt. Aus diesen Hinweisen ergiebt sich, wie unzuverlässig die Berechnung des Haemoglobingehaltes aus dem Eisengehalt in pathologischen Fällen ist.

Zu diesen Bemerkungen sind wir besonders durch die Arbeit Biernacki's veranlasst worden, den das Verfahren, aus dem Eisengehalt auf den Haemoglobingehalt zu schliessen, zu ganz sonderbaren Schlüssen geführt hat. Z. B. fand er unter anderem in zwei leichteren und einem schweren Fall von Chlorose Fe ganz normal. Daran knüpft er die Folgerung, dass die Chlorose — auch andere Anaemien — keine Verminderung, sondern sogar relative Erhöhung des Haemoglobins aufwiesen; dagegen seien andere Eiweissstoffe des Blutes herabgesetzt. Selbst wenn diese Fe-Bestimmungen, die mit den Angaben anderer Autoren auf das schärfste contrastieren, ganz rein von Versuchsfehlern sein sollten, was man bei so heiklen Untersuchungen erst nach den sorgfältigsten Nachprüfungen wird annehmen können, so zeigen doch die obigen Auseinandersetzungen, dass jedenfalls die weitgehenden Schlüsse, die Biernacki an seine Resultate geknüpft hat, hinfällig sind. Gerade für diese Fragen sind ausführliche Bestimmungen mit Hülfe des Ferrometers von A. Jolles wünschenswert.

Der Untersuchung des **specifischen Gewichtes** des Blutes ist von jeher eine grosse Bedeutung beigelegt worden, weil man in der Blutdichte einen Massstab für die Körperchenzahl und ihren Haemoglobingehalt gewinnen kann. Ausgiebige Erfahrungen in diesen Beziehungen konnten um so leichter gesammelt werden, als gerade in den letzten Jahren zwei Methoden sich einbürgerten, die nur wenig Untersuchungsmaterial erforderten und auch nicht zu umständlich für praktisch-klinische Zwecke erschienen. Die eine ist die von R. Schmaltz ausgearbeitete, nach welcher kleine Blutmengen in Glascapillaren exact gewogen werden („capillarpyknometrische Methode"); die andere die von A. Hammerschlag, der, ein zuerst wohl von Fano angegebenes Princip variierend, dasjenige Mischungsverhältnis von Chloroform und Benzol ausfindig macht, in welchem ein Tropfen des zu untersuchenden Blutes schwimmt, d. h. also welches genau das specifische Gewicht des betreffenden Blutes repräsentiert.

Nach der Untersuchung dieser Autoren und zahlreicher anderer, die sich ihrer Methode bedient haben, ist das specifische Gewicht des

Gesamtblutes physiologisch 1058 bis 1062 oder im Durchschnitt: 1059 (bei Frauen nur 1056); das specifische Gewicht des Serums beträgt 1029—1032, im Durchschnitt: 1030. Schon daraus ergiebt sich, dass im wesentlichen die roten Blutkörperchen die grosse Schwere des Blutes bedingen müssen. Verringert sich also deren Zahl, oder bleiben sie zwar normal an Zahl, büssen aber an Haemoglobingehalt oder Volumen ein, so werden diese Veränderungen auch das specifische Gewicht entsprechend herabsetzen. So werden wir auch bei allen anaemischen Zuständen geringere Zahlen des specifischen Gewichtes zu erwarten haben. Umgekehrt tritt bei erhöhter Körperchenzahl und höherem Haemoglobingehalt auch eine Erhöhung der Dichte des Gesamtblutes auf.

Hammerschlag hat in grossen Untersuchungsreihen nachgewiesen, dass weit enger als zwischen specifischem Gewicht und Blutkörperchenzahl die Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und Haemoglobingehalt sind; die letzteren sogar so constant, dass sich eine Tabelle dieser Relationen aufstellen lässt.

Spec. Gewicht:	Haemoglobingehalt (nach Fleischl)
1033—1035	25—30%
1035—1038	30—35%
1038—1040	35—40%
1040—1045	40—45%
1045—1048	45—55%
1048—1050	55—65%
1050—1053	65—70%
1053—1055	70—75%
1055—1057	75—85%
1057—1060	85—95%

In einer jüngst erschienenen Arbeit hat Dieballa diesen Relationen besonders eingehende Untersuchungen gewidmet, deren Ergebnisse zum Teile die Hammerschlag'schen berichtigen, zum Teile ergänzen. Dieballa gewann aus seinen vergleichenden Bestimmungen einen Durchschnittswert: Differenzen von 10% Haemoglobin (Fleischl) entsprechen im allgemeinen Differenzen von 4·46 pro mille des specifischen Gewichtes (Hammerschlag'sche Methode). Jedoch können bei gleichem Haemoglobingehalt Differenzen des specifischen Gewichtes bis zu 13·5 pro mille nachweisbar sein, und zwar sind die Abweichungen um so grösser, je haemoglobinreicher das Blut ist. Regelmässige Unterschiede bestehen zwischen Männern und Frauen; diese haben bei gleichem Haemoglobingehalt ein um 2—2·5 geringeres specifisches Gewicht. Ist der Parallelismus zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt erheblich gestört, so wird auch der Einfluss des Stromas der roten Scheiben auf das specifische Gewicht des Blutes erkennbar. Dieballa berechnet, dass das

Stroma, bei gleichem Haemoglobingehalt zweier Blutproben, Differenzen des specifischen Gewichtes bis zu 4—5 pro mille bewirken könne.

Häufig kann daher für die Untersuchung eines Blutes auf seinen relativen Haemoglobingehalt die Bestimmung des specifischen Gewichtes genügen. Nur bei Nephritis und bei Circulationsstörungen, sowie Leukaemie sind die Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und Haemoglobingehalt zu sehr durch andere Einflüsse verdeckt.

Die physiologischen Schwankungen, die das specifische Gewicht bei demselben Individuum, unter dem Einfluss von Flüssigkeitszufuhr und -Abscheidung erfährt, übersteigen nicht 0·003 (Schmaltz). Alle Abweichungen müssen nach dem Gesagten den Schwankungen entsprechen, denen Haemoglobingehalt und Körperchenzahl unterliegen, und unter ähnlichen Bedingungen zu Stande kommen wie jene.

Neuere Arbeiten, besonders die von Hammerschlag, v. Jaksch, v. Limbeck, Biernacki, Dunin, E. Grawitz, A. Loewy haben eine von vielen früheren Untersuchern begangene Unterlassung vermieden, indem sie neben Untersuchung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes noch diejenige wenigstens eines seiner Bestandteile, der Körperchen oder des Serums durchführten. Übereinstimmend erwiesen sich nun die roten Blutkörperchen fast ausschliesslich als die Träger der Schwankungen des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes, teils durch ihre Schwankungen in der Zahl oder Veränderungen ihrer Localisation, teils durch ihre chemische Labilität: Wasserverlust und Wasseraufnahme, Schwankungen des Eiweissgehaltes. Die Blutflüssigkeit dagegen — und zwar besteht hierin kein wesentlicher Unterschied zwischen Plasma und Serum (Hammerschlag) — besitzt eine viel grössere Constanz. Selbst in schweren pathologischen Zuständen, in denen das Gesamtblut specifisch viel leichter geworden ist, bewahrt sich das Serum seine physiologische Zusammensetzung oder erleidet nur verhältnismässig geringe Concentrationsschwankungen. Grössere Herabsetzungen des specifischen Gewichtes des Serums werden viel weniger bei eigentlichen Erkrankungen des Blutes als bei chronischen Nierenerkrankungen und Kreislaufsstörungen beobachtet. Neuerdings hat jedoch E. Grawitz auch für gewisse Anaemien, besonders die posthaemorrhagischen und diejenigen post inanitionem angegeben, dass das specifische Gewicht des Serums eine merkbare Einbusse erleidet. Sind somit noch manche Widersprüche vorhanden, so ergiebt sich jedenfalls aus diesen Erfahrungen die Notwendigkeit, bei wissenschaftlichen Untersuchungen an die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes stets noch die des Serums oder der Körperchen anzuschliessen.

Eine der Bestimmung des specifischen Gewichtes nahe verwandte Methode, deren Einführung in die Klinik wir Stintzing und Gum-

precht verdanken, wird zuweilen die bisher erwähnten wirksam ergänzen können, zumal auch sie an kleinen, in der Klinik beliebig oft erhältlichen Blutmengen ausgeführt werden kann: die directe Bestimmung der Trockensubstanz des Gesamtblutes **„Hygraemometrie“**. Kleine Mengen Blutes werden in Wiegegläschen aufgefangen, gewogen, 24 Stunden bei 65—70% getrocknet und dann wieder gewogen. Es zeigt sich, dass so gewonnene Zahlen der Trockensubstanz eine gewisse selbständige Bedeutung haben, da sie denen des specifischen Gewichtes, des Haemoglobingehaltes oder der Körperchenzahl nicht ganz parallel laufen. Die normalen Werte sind für Männer 21·6%, für Frauen 19·8%.

Ein weiteres Verfahren, indirect Aufschluss über die im Blute enthaltene Haemoglobinmenge zu erhalten, ist die **Ermittlung, wie viel Volumprocente des Gesamtblutes auf die roten Blutkörperchen kommen.** Zur Bestimmung dieser Grösse wird eine Methode wünschenswert sein, welche die Trennung der Körperchen von der Blutflüssigkeit in möglichst unverändertem Blut erfolgen lässt. Die älteren Methoden erfüllten diesen Anspruch nicht, denn entweder schrieben sie vor, das Blut zu defibrinieren (was bei den klinisch in der Regel zur Verfügung stehenden Blutmengen nicht einmal möglich ist), oder es durch Zusätze von Natriumoxalat, beziehungsweise anderen die Gerinnung hemmenden Substanzen flüssig zu erhalten. Die Trennung der beiden Blutbestandteile geschah durch einfaches Absetzenlassen oder mit Hülfe von Centrifugen, die für das Blut von Blix-Hedin und Gärtner besonders construiert wurden („Haematokrit“).

Auch die zu diesen Untersuchungsmethoden verwandten mannigfachen Verdünnungsflüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung, 2·5%ige Lösung von Kalium bichromicum u. a. m. sind nach H. Koeppe für das Volumen der roten Blutkörperchen nicht indifferent, und eine die Zellen gar nicht alterierende Lösung müsste für jedes Blut erst besonders ermittelt werden. Daher ist dem Verfahren von M. Herz erhöhte Beachtung zuzuwenden, in welchem die Blutgerinnung in der Pipette durch Herstellung absolut glatter Wandungen mittels Leberthran vermieden wird. Koeppe hat dasselbe etwas abgeändert; er füllt seine praktisch construierte, auf das sorgfältigste gereinigte Pipette mit Cedernöl und saugt mit der so gefüllten das aus der Fingerstichwunde hervorquellende Blut an, welches dann, das Öl vor sich verdrängend, nur mit völlig glatten Wandungen in Berührung kommt und deshalb flüssig bleibt. Nun wird mit Hülfe der sehr zweckmässig abgeänderten Centrifuge das Öl als leichterer Körper völlig aus dem Blut entfernt und auch das Plasma von den Körperchen getrennt. Man sieht dann drei scharf abgegrenzte Schichten: die obere Ölschicht, die Plasmaschicht und die Schicht der roten Blutkörperchen. Da der Apparat calibriert ist, kann man ohne weiteres das Volumverhältnis

von Plasma und Körperchen bestimmen. Alterationen der letzteren sind mikroskopisch nicht zu constatieren.

Wenn dieses Verfahren auch sehr schwierig in der Ausführung zu sein scheint, so ist es doch bisher das einzige, von welchem die klinische Pathologie wesentliche Förderung erwarten kann. Die von Koeppe erhaltenen, noch nicht sehr zahlreichen Resultate geben das Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen von 51·1—54·8%, im Durchschnitt 52·6% an.

Auf indirectem Wege suchten M. und L. Bleibtreu das Verhältnis des Volumens der roten Blutkörperchen zu dem des Plasmas zu ermitteln. Sie stellten sich verschieden construierte Mischungen des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung her, bestimmten in jeder den Stickstoffgehalt der von dem Körperchen durch Sedimentieren abgeschiedenen Flüssigkeit und berechneten mit Hülfe der so gewonnenen vergleichbaren Grössen mathematisch das Volumen des Blutserums, beziehungsweise der roten Blutkörperchen. Abgesehen davon, dass auch für diese Methode eine Verdünnung des Blutes mit einer Salzlösung Voraussetzung ist, ist sie zu compliciert und erfordert zu grosse Mengen Blut, als dass sie klinisch verwendbar werden könnte. Th. Pfeiffer hat bei geeigneten Fällen ihre Einführung in die Klinik versucht, ohne bisher scharfe Ergebnisse erzielt zu haben. Dass aber die Beziehungen zwischen Volumprocenten der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt durchaus keine constanten sind, lehrt der Hinweis auf Zustände, in denen wie z. B. in der acuten Anaemie, eine „acute Schwellung" der einzelnen roten Blutscheiben (M. Herz) eintritt, so dass es also zu einer Vermehrung ihres Gesamtvolumens kommt, ohne eine dem entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes. Dieselbe Folgerung knüpft sich an die neuen Beobachtungen von v. Limbeck, dass bei katarrhalischem Icterus unter dem Einfluss der gallensauren Salze eine beträchtliche Volumenzunahme der roten Blutkörperchen zu stande kommt.

Wie wir mehrfach hervorgehoben haben, ist mit der Schätzung des Haemoglobingehaltes der wichtigste Gradmesser für die Schwere eines anaemischen Zustandes geliefert. Diejenigen Untersuchungsmethoden des Blutes, die weder direct noch indirect über den Haemoglobingehalt Aufschluss verschaffen, haben nur insofern ein Interesse, als sie uns möglicherweise für die specielle Pathogenese der einzelnen Blutkrankheiten Aufschluss verschaffen könnten. Zu diesen gehört die **Bestimmung des Alkalescenzgrades des Blutes,** die jedoch trotz ausgedehnter Untersuchungen eine Bedeutung für die Pathologie der Blutkrankheiten bisher nicht hat gewinnen können.

Eine Bestimmung, die vielleicht noch grössere Aufmerksamkeit, als ihr bisher seitens der Kliniker zu Teil geworden ist, finden wird, ist die der **Schnelligkeit der Blutgerinnung,** über die sich namentlich mit

Hülfe des handlichen Apparates von Wright „Coagulometer“ unter einander vergleichbare Resultate erzielen lassen. Bei gewissen Zuständen besonders bei acuten Exanthemen, sowie bei den verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese ist die Gerinnungszeit deutlich herabgesetzt, ja es kann zur Aufhebung der Gerinnung kommen. Zuweilen ist aber auch eine deutliche Beschleunigung der Gerinnung im Vergleich zur Norm zu constatieren. Wright hat in seinen ausgezeichneten Untersuchungen ausserdem nachgewiesen, dass man medicamentös die Gerinnbarkeit beeinflussen kann: Calciumchlorid, Kohlensäure erhöhen, Citronensäure, Alkohol, auch gesteigerte Respiration vermindern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Enge Beziehungen zu der Veränderlichkeit der Gerinnbarkeit des Blutes hat vielleicht ein Zustand, auf den in neuester Zeit Hayem wiederholt hingewiesen hat. Trotz eingetretener Gerinnung erfolgt nämlich zuweilen die **Trennung des Serums vom Blutkuchen** nur sehr spärlich oder auch gar nicht. Hayem giebt an, solches Blut bei Purpura haemorrhagica, Anaemia perniciosa protopathica, Malariakachexie und einigen Infectionskrankheiten gefunden zu haben.

Zu solchen Beobachtungen gehören grössere Mengen Blutes, die in der Klinik nicht häufig zur Verfügung stehen werden. Gewisse Cautelen, die sich namentlich aus den bei der Herstellung des Diphtherieserums gesammelten Erfahrungen ergeben haben, müssen übrigens jederzeit beachtet werden, damit die Ausbeute an Serum eine möglichst grosse wird. Dazu gehört, dass man das Blut in länglichen Gefässen auffängt, die besonders sorgfältig gereinigt, vor allem von allen Fettspuren befreit sein müssen. Retrahiert sich der Blutkuchen nicht spontan, so muss man ihn, ohne ihn zu verletzen, mit einem flachen papiermesserartigen Instrument von der Glaswand ablösen. Erfolgt in der Kälte keine Abscheidung, so kann man vielleicht noch in der Brutwärme Erfolg haben.

Trotz aller Kunstgriffe und aller Sorgfalt gelingt es aber hin und wieder, unter pathologischen Verhältnissen, doch nicht, auch nur eine Spur Serums aus grossen Mengen Blutes zu gewinnen. So konnte Ehrlich bei einem Pferde, welches gegen Diphtherie immunisiert war und sonst ausserordentlich viel Serum geliefert hatte, aus 22 *kg* Blut kaum 100 cm^3 Serum gewinnen, als das Tier wegen einer Tetanuserkrankung entblutet wurde.

Auch diesen Dingen ist vielleicht noch beschieden, gerade in der Lehre von den Blutkrankheiten eine grössere Rolle zu spielen. Hayem will schon jetzt die mangelhafte Serumbildung zur Unterscheidung der prothopatischen perniciösen Anaemie von anderen schweren anaemischen Zuständen verwerten. Auch eine üble Prognose lasse sich stellen, wenn z. B. in kachektischen Zuständen diese Erscheinung zu beobachten ist.

Zu erwähnen bleiben nun noch einige Methoden, die **die Resistenz der roten Blutkörperchen** gegen äussere Schädlichkeiten mannigfacher Art prüfen.

Landois, Hamburger und v. Limbeck ermitteln zum Beispiel diejenige Concentration einer Salzlösung, in welcher die roten Blutkörperchen sich erhalten („isotonische Concentration", Hamburger), beziehungsweise diejenigen, welche einen Austritt des Haemoglobins aus dem Stroma bewirken. Die Erythrocyten sind um so resistenter, je dünner die Concentration ist, welche sie noch unversehrt lässt.

Laker prüft die roten Blutkörperchen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen die elektrischen Entladungen aus einer Leydener Flasche und misst sie nach der Zahl der Schläge, bis zu der die betreffende Blutprobe sich unversehrt erhält.

Die klinische Beobachtung hat durch diese Methoden noch nicht viel gewonnen. Nur so viel ist sicher, dass bei gewissen Erkrankungen: Anaemie, Haemoglobinurie, nach manchen Vergiftungen, die auf die angedeutete Weise messbare Resistenz der roten Blutkörperchen beträchtlich herabgesetzt ist.

Die Morphologie des Blutes.

A. Untersuchungsmethode.

Ein Blick auf die Geschichte der Mikroskopie des Blutes zeigt, dass diese in zwei Abschnitte zerfällt. In dem ersten, der besonders durch Virchow's und Max Schultze's Arbeiten ausgezeichnet ist, wurde rasch eine Summe von positiven Kenntnissen gewonnen, insbesondere die verschiedenen Formen der Leukaemie erkannt. Aber bald darauf trat ein Stillstand ein, der Jahrzehnte hindurch anhielt, und der darin begründet war, dass man sich auf die Untersuchung des frischen Blutes beschränkte. Was mit Hülfe dieser einfachen Methoden überhaupt zu sehen war, hatten die ausgezeichneten Untersucher bald völlig erschöpft. Dass aber diese Methoden unzureichend waren, lehrt am besten die Geschichte der Leucocytose, die nach Virchow's Vorgang allgemein auf eine vermehrte Production von Seiten der Lymphdrüsen zurückgeführt wurde, und weiterhin die so mangelhafte Scheidung von Leucocytose und beginnender Leukaemie, die fast ausschliesslich auf rein zahlenmässige Bestimmungen gestellt wurde. Erst als von Ehrlich die neuen Methoden der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates eingeführt wurden, hat die Histologie des Blutes eine zweite Periode des Aufschwunges erfahren. Dieser verdanken wir die genaue Unterscheidung der einzelnen Arten des weissen Blutkörperchen, eine rationelle Definition der Leukaemie, die polynucleäre Leucocytose, die Kenntnis der Degene-

rations- und Regenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, ihre Entartung bei haemoglobinaemischen Processen. Es spielt sich also in der Mikroskopie des Blutes derselbe Vorgang ab, welchen wir auch in den anderen Abschnitten der normalen und pathologischen Histologie sich vollziehen sehen: durch die Fortschritte der Technik bedeutungsvolle Fortschritte in der Erkenntnis. Es ist daher wenig verständlich, wenn in jüngster Zeit ein Autor wiederum die Rückkehr zu den alten Methoden empfiehlt und mit Emphase angiebt, dass er in allen Fällen auch mit der Untersuchung des frischen Blutes zur Stellung der Diagnose ausgekommen sei. Das ist ja jetzt, nachdem eben die wichtigsten Punkte durch die neuen Methoden geklärt sind, für die überwiegende Mehrzahl der Fälle keine überraschende Leistung. Für irgendwie schwierigere Fälle (z. B. die frühzeitige Erkennung des malignen Lymphoms, gewisser seltener Formen der Anaemie u. a. m.) ist, wie gerade der Erfahrene weiss, das gefärbte Trockenpräparat immer noch unentbehrlich. Überhaupt ist ja der Zweck der Blutuntersuchung nicht die Stellung einer Schnelldiagnose, sondern die genaue Erforschung der Blutbilder in seinen Einzelheiten, die nie an frischem Blut ausgeführt werden können. Wir können heute nur den Standpunkt einnehmen, dass man alles, was man im frischen Präparat sehen kann — von der klinisch ganz belanglosen Geldrollenbildung und den amoeboïden Bewegungen etwa abgesehen — auch ebenso gut und viel besser am gefärbten Trockenpräparat studieren kann: dass es aber viele wichtige Einzelheiten giebt, die nur mit Hülfe des letzteren, nie im feuchten Präparat, sichtbar gemacht werden können.

Was die rein praktisch-technische Seite der Frage anbetrifft, so ist zweifellos die Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates weit bequemer als die des frischen. Ersteres lässt uns völlig unabhängig in Ort und Zeit: wir können das angetrocknete Blut unter geringen Cautelen monatelang aufbewahren, bevor wir die weitere mikroskopische Technik anwenden; die Untersuchung desselben Präparates kann beliebig lange dauern und jederzeit wiederholt werden. Dagegen ist die Untersuchung des frischen Blutes nur am Krankenbett selbst möglich, und die Untersuchung einer Blutprobe muss sich wegen der Veränderlichkeit des Blutes, der Gerinnung, Zerstörung der weissen Blutkörperchen u. s. w., innerhalb so kurzer Zeit abspielen, dass eingehende Prüfungen gar nicht vorgenommen werden können. Kommt nun noch dazu, dass die Herstellung und Färbung der Bluttrockenpräparate zu den einfachsten und bequemsten Methoden gehört, die die klinische Histologie überhaupt kennt, so wird es im Interesse ihrer Weiterverbreitung berechtigt sein, sie hier ausführlicher zu schildern.

An dieser Stelle sei noch auch die Verwendung des fertigen Trockenpräparates zur Bestimmung des wichtigen Zahlenverhältnisses

der roten zu den weissen Blutkörperchen, sowie des Procentgehaltes der einzelnen weissen Blutkörperchen beschrieben.

Unbedingte Voraussetzung sind dazu tadellos ausgeführte, besonders gleichmässig ausgestrichene Präparate. Erforderlich sind quadratische Ocularblenden (Ehrlich-Zeiss), die entweder einen ganzen Satz darstellen, so dass die Quadratseiten sich wie 1 : 2 : 3 . . . . . : 10, also die Gesichtsfeldausschnitte wie 1 : 4 : 9 . . . . : 100 verhalten, oder das noch bequemere, nach Ehrlich's Angaben von Leitz gefertigte Ocular, in dem durch einen sehr handlichen Mechanismus centrale quadratische Gesichtsfeldausschnitte in bekannten Grössenverhältnissen gewonnen werden. Man durchmustert nun z. B. ein normales Präparat in der Weise, dass man zuerst in einem beliebigen Gesichtsfeld mit der Blende Nro. 10, d. h. mit dem Ocularausschnitt 100 die weissen Blutkörperchen zählt; ohne das Gesichtsfeld zu verschieben, wird dann die Ocularblende Nro. 1—2, die also nur noch den 100ten Teil des Gesichtsfeldes freilässt, eingesetzt und hier die roten Blutkörperchen gezählt. Dann wird „blind" verschoben und stets die roten Blutkörperchen in einem den hundertsten bezw. fünfundzwanzigsten Teil betragenden Ausschnitt des Gesichtsfeldes der weissen gezählt. Ungefähr 100 solche Zählungen sind an einem Präparat zu machen; dann wird die Summe des roten mit 100 multipliciert und in Proportion zur Summe der weissen gesetzt. Sind die weissen Blutkörperchen sehr zahlreich, so dass die Zählung jedes einzelnen in grossem Gesichtsfeld zu umständlich wird, so nimmt man einen der kleineren Ocularausschnitte 81, 64, 49 u. s. w.

Die wichtige Bestimmung des procentualen Verhältnisses der verschiedenen Leucocytenformen erfolgt durch einfaches Rubricieren mehrerer Hundert Zellen, eine Zählung, die der Geübte in weniger als einer Viertelstunde vollendet.

α) Gewinnung des Trockenpräparates.

Eine Notwendigkeit zur Erzielung tadelloser Präparate sind vor allem Deckgläschen von besonderer Beschaffenheit. Dieselben dürfen nicht dicker als 0·08 bis 0·10 *mm* sein, ihr Glas darf nicht spröde sein, noch Schlieren haben und muss in dieser Dicke sich leicht ganz erheblich biegen lassen, ohne zu brechen. Jede Unebenheit eines Gläschens macht dasselbe für unsere Zwecke unbrauchbar. Daher müssen die Gläser auch einer besonders sorgfältigen Reinigung und absoluten Entfettung unterzogen werden. Für gewöhnlich reicht es aus, wenn man die Gläser circa eine halbe Stunde, einander nicht deckend, in Aether liegen lässt, jedes einzelne noch feucht vom Aether mit weichem, nicht faserndem Leinenläppchen oder Josefspapier abreibt. Darauf kommen die Gläser für wenige Minuten in Alkohol, werden von diesem ebenso wie vom Aether getrocknet und am besten in staubsicheren Glasdosen bis zur Verwendung aufbewahrt. Wenn man sich erinnert, dass diese Deckgläschen nicht aus einer planen Fläche, sondern aus einem Kugelmantel herausgeschnitten werden, so sieht man ein, dass nur bei so vorbereiteten Gläsern erwartet werden kann, dass zwei von ihnen zwischen sich einen capillaren Raum

bilden, in dem sich das Blut leicht spontan ausbreitet; denn bei der geringsten Unebenheit oder Sprödigkeit des Glases ist es eine Unmöglichkeit, dass das eine jeder Biegung des anderen folgt. Auch nur unter dieser Voraussetzung lassen sich die Gläser leicht, ohne Anwendung von zerstörender Gewalt von einander abziehen.

Um die Gläser nicht von neuem zu verunreinigen, vor allem aber um die Berührung des Blutes mit der vom Finger ausgehenden Feuchtigkeit zu vermeiden, werden die Deckgläschen zur Blutaufnahme mit Pincetten*) gefasst. Für das untere Deckglas empfehlen wir eine Schieberpincette *a*, mit ganz glatten breiten Branchen, deren Enden noch für circa 3 *cm* innen mit Leder oder englischem Löschpapier beklebt werden können, für das andere eine sehr leicht federnde Pincette *b* mit glatten, vorne fast messerscharfen Branchen, mit denen man ein Deckglas leicht selbst von einer ganz glatten Unterlage aufheben kann. Das untere Deckglas wird nun mit dem einen Rande in die Schieberpincette geklemmt und in der linken Hand bereit gehalten; die rechte Hand bringt die Pincette *b* mit dem oberen Glase an den aus der Stichwunde hervorquellenden Tropfen und hebt diesen ab, ohne dabei den Finger selbst zu streifen. Man führt jetzt schnell die Pincette *b* an *a* und lässt das Gläschen mit dem Bluttropfen leicht auf das andere fallen; dann verteilt sich, bei Gläsern von der erforderlichen Beschaffenheit, der Tropfen ganz von selbst in völlig gleichmässiger capillarer Schicht. Nun zieht man mit zwei Fingern der rechten Hand an den Kanten des oberen Glases dieses vom unteren, das in dem Schieber gespannt bleibt, vorsichtig ab, ohne zu drücken oder zu heben. Oft zeigt dann nur das eine, untere, einen völlig gleichmässigen Belag, zuweilen sind aber auch beide brauchbar. Während des Trocknens an der Luft, das in 10—30 Secunden beendet ist, müssen die Präparate natürlich vor jeder Feuchtigkeit (z. B. dem Atem umstehender Patienten) geschützt werden.

In wie grosser Fläche man die Deckgläser zur Deckung bringt, hängt von der Grösse des aufgefangenen Tropfens ab; je kleiner derselbe ist, auf eine desto kleinere Fläche wird man ihn zu verteilen haben. Ganz unbrauchbar sind zu grosse Tropfen, bei denen das eine Deckglas weniger an dem anderen zu kleben als auf ihm zu schwimmen scheint.

Wenn auch die schriftliche Erläuterung dieser Handgriffe die Methode etwas verwickelt erscheinen lässt, so erfordert es doch nur geringe Übung, um sie mit Leichtigkeit und Sicherheit zu beherrschen. Wir haben uns veranlasst gesehen, das Technische so genau zu erörtern, weil wir häufig zahlreiche Präparate zu Gesicht bekommen, die als technisch ganz unzureichend zu bezeichnen sind, obgleich sie von Forschern herrühren, die sich speciell mit haematologischen Untersuchungen beschäftigen.

Die so gewonnenen Präparate werden, nachdem sie vollkommen lufttrocken geworden sind, zwischen Filtrierpapierlagen in gut geschlossenen Gefässen bis zur Weiterbehandlung aufbewahrt. Bei wichtigen Fällen, deren Präparate man auf längere Zeit zu erhalten wünscht, dürfte es sich empfehlen, einen Teil der Präparate durch Überziehen mit einer Paraffinschicht vor dem Zutritt atmosphärischer Schädlichkeiten zu schützen. Vor der Weiterbehandlung muss dann die Paraffindecke durch Toluol aufgelöst werden. Selbstverständlich müssen die Präparate im Dunkeln gehalten werden.

---

*) Klönne und Müller, Berlin, liefern dieselben nach Ehrlich's Vorschrift.

β) Die Fixation des Trockenpräparates.

Alle beim Blut anwendbaren Färbungsmethoden erfordern Fixierung der Eiweisskörper das Blutes. Eine allgemeine Vorschrift für die Fixation lässt sich nicht geben, da deren Intensität abhängig von der gewählten Färbungsart gemacht werden muss. Für die Färbung in einfach wässerigen Lösungen, z. B. in Triacidlösung, genügen verhältnismässig geringe Grade der Härtung, die sich schon durch eine kurze und nicht zu intensive Einwirkung verschiedener Agentien erzielen lässt. Für andere Methoden, bei denen starke Säurelösungen oder solche, die freies Alkali enthalten, angewendet werden, ist es jedoch notwendig, durch weit stärkere Einwirkung der Fixationsmittel die Structur zu festigen. Aber auch hier ist ebenso vor einem Zuviel, als vor einem Zuwenig zu warnen. Es ist ja leicht, bei der geringen Zahl der zur Verwendung kommenden Farblösungen für jede das Optimum zu erproben.

Folgende Fixationsmittel kommen in Betracht:

1. Die trockene Hitze.

Man bedient sich zur Anwendung derselben einer einfachen Kupferplatte auf einem Stativ, unter deren einem Ende eine Bunsenflamme brennt. Nach längerer Einwirkung der Flamme ist eine gewisse Constanz in der Temperatur der Platte erzielt, natürlich derart, dass die der Flamme nächsten Teile am heissesten, die entfernteren weniger heiss sind. Durch Auftropfen von Wasser, Toluol, Xylol u. ä. kann man ziemlich leicht diejenigen Punkte ermitteln, wo die Platte etwa den Siedepunkt der betreffenden Flüssigkeit besitzt.

Viel zweckmässiger ist der von den Chemikern vielfach benützte Viktor Meyer'sche Apparat. Dieser stellt in einer für unsere Zwecke geeigneten Modification einen kleinen Kupferkessel dar, dessen Decke eine dünne, nur von der Öffnung für das Siederohr durchbrochene Kupferplatte bildet. Lässt man in diesem Kessel kleine Mengen von Toluol einige Minuten sieden, so nimmt auch bald die Kupferplatte selbst etwa eine Temperatur von 107—110° an.

Für die gewöhnlichen Färbungsmittel (in wässerigen Lösungen) ist es ausreichend, die lufttrockenen Präparate für eine halbe bis zwei Minuten einer Temperatur von ca. 110° auszusetzen. Für differente Farbengemische, z. B. das Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemisch, ist jedoch eine Einwirkung von zwei Stunden oder die höherer Temperaturen notwendig.

2. Chemische Mittel.

a) Um eine gute Triacidfärbung zu erhalten, kann man nach Nikiforoff die Präparate in einem Gemisch von Alkohol absolutus und

Aether zu gleichen Teilen zwei Stunden lang härten. Doch wird die Schönheit der durch Hitze fixierten Präparate nicht ganz erreicht.

b) Absoluter Alkohol fixiert die Trockenpräparate schon innerhalb fünf Minuten ausreichend, um sie nachher mit der Chenzinsky'schen Lösung oder Haematoxylin-Eosinlösung färben zu können. In manchen Fällen, in denen die Untersuchung besonders schnell geschehen soll, ist es vorteilhaft, in einem Reagenzglas das getrocknete Präparat eine Minute in Alkohol absolutus zu sieden.

c) Formol ist zuerst von Benario in 1% alkoholischer Lösung zur Fixation von Blutpräparaten verwendet worden. Die Fixation ist in einer Minute vollendet und ermöglicht auch die Darstellung der Granulationen. Besonders empfiehlt Benario diese Fixation für Haematoxylin-Eosinfärbung.

Es ist selbstverständlich, dass diese Methoden nur für die Blutuntersuchung im allgemeinen als die geeignetsten bezeichnet werden sollen. Für specielle Zwecke, z. B. die Darstellung von Mitosen, Blutplättchen u. a., können auch die anderen üblichen Fixierungsmittel: Sublimat, Osmiumsäure, Sol. Flemming u. s. w., mit Vorteil verwendet werden.

γ) Die Färbung des Trockenpräparates.

Die Färbungsmethoden kann man je nach dem Zweck, den sie verfolgen, classificieren.

Wir wenden zunächst solche an, die einfache Übersichtsbilder zur schnellen Orientierung zu liefern bestimmt sind. Für diese sind solche Lösungen, die gleichzeitig das Haemoglobin und die Kerne färben, ausreichend (Haemotoxylin-Eosin, Haemotoxylin-Orange).

Ferner wird zuweilen eine Färbung wünschenswert, die nur eine bestimmte specifische Zellart, z. B. die eosinophilen Zellen, die Mastzellen, Bacterien, charakteristisch hervorhebt, „singuläre Färbung", die nach dem Princip der maximalen Entfärbung erzielt wird (cf. E. Westphal).

Schliesslich haben wir die panoptische Färbung, d. h. solche Färbungen, die möglichst viele Elemente, und zwar in möglichst verschiedenen Farben hervortreten lassen. Diese Färbungsmethoden beanspruchen natürlich für eingehendere Untersuchungen ein besonderes Interesse. Wenn ihre Anwendung auch die Betrachtung der Präparate durch stärkere Vergrösserungen voraussetzt, so gewinnen wir dafür eine auf keine andere Weise im selben Grade erreichbare Analyse der Blutbefunde. Man wird also, um recht weitgehende Differenzierung zu erzielen, sich im allgemeinen nicht mit einer Doppelfärbung begnügen, sondern mindestens drei möglichst von einander differente Farben zur Anwendung bringen. Früher hat man fast allgemein dieses Ziel auf dem Wege der successiven Fär-

bung zu erreichen gesucht. Doch weiss jeder, der dieser Methoden sich bedient hat, wie schwer es ist, mit ihnen constante Resultate zu erzielen, die selbst durch die genaueste Beobachtung der detaillierten Vorschriften über die Dauer der Einwirkung und die Concentration der Farblösung nicht verbürgt werden.

Dem gegenüber bietet die Methode der gleichzeitigen Combinationsfärbung unleugbare technische Vorteile, die ihr schon an und für sich eine grosse Bedeutung für die Fortentwicklung der Histologie verleihen. Da jedoch über das Princip derselben vielfach Unklarheiten herrschen, sei es hier gestattet, in kurzen Zügen die Theorie der differentiellen Simultanfärbung auseinanderzusetzen.

Wir gehen hierzu von einem möglichst einfachen Beispiel aus: der Anwendung des Picrocarmins, d. h. eines Gemisches von neutralem Carmin-Ammoniak und pikrinsaurem Salz. Färbt man mit einer Carminlösung protoplasmareiche Gewebe, so färbt das Carmin ziemlich diffus, allerdings unter deutlicher Hervorhebung der Kerne. Fügt man aber einer gleich concentrierten Lösung pikrinsaures Ammoniak hinzu, so gewinnt die Färbung ausserordentlich an Distinction, indem nun gewisse Teile rein gelb, andere rein rot werden. Das bekannteste Beispiel ist die Färbung des Muskels durch Picrocarmin, bei welcher die Muskelsubstanz rein gelb, die Kerne rot erscheinen. Fügt man aber statt des pikrinsauren Ammonsalzes einen anderen Nitrofarbstoff hinzu, welcher mehr Nitrogruppen enthält als die Pikrinsäure, beispielsweise das Ammonsalz des Hexanitrodiphenylamin, so wird die Carminfärbung völlig aufgehoben; es färben sich alle Teile rein in den Ton des Aurantia, völlig unabhängig davon, wie lange die Dauer der Färbung bemessen ist. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt auf der Hand: Das Myosin hat eine grössere Verwandtschaft zum pikrinsauren Ammoniak als zum Carminsalz und verbindet sich deshalb aus einem Gemisch von beiden Componenten mit dem gelben Farbstoff. Durch diese Verbindung wird er ausser Stande gesetzt, auch noch Carmin chemisch zu fixieren. Die Kerne haben wiederum eine grössere Verwandtschaft zum Carmin und färben sich daher bei diesem Process rein rot. Setzt man aber zu der Carminlösung Nitrofarbstoffe, die grössere chemische Affinität zu allen Geweben und auch zu den Kernen haben, so wird die Wirkungssphäre des Carmins immer mehr eingeengt und schliesslich bei dem Zusatz des stärkst wirkenden Nitrokörpers, der Hexanitroverbindung, ganz aufgehoben. Anders verhält sich allerdings das Bindegewebe, die Knochensubstanz und entsprechende Gewebe gegenüber dem Picrocarmingemisch, indem hier die diffuse Färbung ausschliesslich von der Concentration des Carmins abhängt und gar nicht durch die Anwendung eines chemischen Gegenmittels beeinflusst wird. Es gelingt nur auf dem Wege der Verdünnung, diese Färbung zu be-

schränken, nicht aber durch den Zusatz von entgegengesetzten Farbstoffen. Wir haben also die letztere Art der Gewebsfärbung nicht als eine chemische Bindung, sondern als eine mechanische Anziehung der Farbe seitens des Gewebes anzusehen. Wir können auch sagen: man erkennt chemische Färbungen daran, dass sie auf chemische Gegenmittel, mechanische Färbungen, dass sie auf physikalische Modificationen reagieren, selbstverständlich immer unter der Voraussetzung, dass rein neutrale Farblösungen zur Anwendung kommen, und dass alle Zusätze, die wie Alkalien und Säuren das chemische Verhalten des Gewebes ändern, ausgeschlossen sind, ebenso wie alle anderen Zusätze, die die Verwandtschaft des Farbstoffes zu den Geweben erhöhen oder beschränken. Eine weitere Consequenz dieser Anschauung ist auch, dass alle Doppelfärbungen, die durch successive Färbung erreicht werden können, zweckmässig durch gleichzeitige Combinationsfärbung zu ersetzen sind, wenn die chemische Natur des Färbungsvorganges feststeht. Im Gegensatz hierzu spielen bei allen Doppelfärbungen, die ausschliesslich auf dem Wege der successiven Färbung zu erreichen sind, mechanische Momente mit.

Für die Färbung des Bluttrockenpräparates handelt es sich ausschliesslich um rein chemische Färbungsvorgänge, und daher ist hier die Anwendung der polychromatischen Combinationsfärbung in allen Fällen möglich.

Folgende Combinationen sind für das Blut möglich:

1. Combinationsfärbung mit sauren Farbstoffen. Das bekannteste Beispiel hiefür ist das Eosin-Aurantia-Nigrosingemisch, in dem sich das Haemoglobin orange, die Kerne schwarz und die acidophilen Granulationen in rotem Farbenton tingieren.

2. Gemische basischer Farbstoffe: Es gelingt ohne weiteres, Gemische zu construieren, die aus zwei Farbbasen bestehen. Als geeignet sind besonders zu erwähnen das Fuchsin, Methylgrün, Methylviolett, Methylenblau. Dagegen ist die Construction eines Gemisches aus drei Farbbasen ziemlich schwer und erfordert genaue Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse. Zu solchen Gemischen lassen sich verwenden: Fuchsin, Bismarckbraun, Chromgrün.

3. Neutrale Gemische. Diese spielen, nachdem sie zuerst durch Ehrlich in die Bluthistologie eingeführt worden sind, in neuester Zeit auch in der allgemeinen Histologie eine bedeutende Rolle und verdienen vor allen anderen erhöhte Beachtung.

Die neutrale Färbung beruht auf der Thatsache, dass fast alle basischen Farbstoffe (i. e. Salze der Farbbasen, z. B. essigsaures Rosanilin) mit sauren Farbstoffen (i. e. Salzen der Farbsäuren, z. B. pikrinsaures Ammoniak) zu Verbindungen zusammentreten, die, wie das pikrinsaure

Rosanilin, als neutrale Farbstoffe zu bezeichnen sind. Die Anwendung derselben wird in hohem Masse dadurch erschwert, dass sie im Wasser äusserst schwer löslich sind. Eine praktische Verwendung konnten sie daher erst finden, als Ehrlich nachgewiesen hatte, dass bestimmte Reihen der neutralen Farbstoffe in einem Überschuss der sauren Farbstoffe leicht löslich sind und so die Herstellung beliebig concentrierter, leicht haltbarer Lösungen ermöglicht wird. Von den basischen Farbstoffen, die hierzu geeignet sind, sind es besonders gewisse Farbstoffe, die die sogenannte Ammoniumgruppe enthalten, besonders das Methylgrün, das Methylenblau, das Amethystviolett*) (Tetraaethylsafraninchlorid) und in gewissem Masse auch Pyronin, Rhodamin. Im Gegensatz hierzu sind mit der erwähnten Ausnahme des Methylgrün die Glieder der Triphenylmethanreihe, z. B. Fuchsin, Methylviolett, Bismarckbraun, Phosphin, die Indazine im allgemeinen weniger für den Zweck geeignet. Von den sauren Farbstoffen sind es insbesondere leicht lösliche Salze der Polysulfosäuren, die für die Bildung löslicher neutraler Farbstoffe geeignet sind, während es die Salze der Carbonsäuren und die anderen sauren Phenolfarbstoffe nur in geringerem Masse sind; am allerwenigsten aber die Nitrofarbstoffe. Zu erwähnen sind besonders aus der Reihe der sauren Farbstoffe, die zur Herstellung neutraler Verwendung finden können: das Orange G, das Säurefuchsin, das Narceïn (ein leicht löslicher, gelber Farbstoff, das Natriumsalz der Sulfanilsäurehydrazo-β-naphtolsulfosäure).

Lässt man also z. B. in eine Lösung von Methylgrün tropfenweise eine Lösung von saurem Farbstoff, z. B. Orange G, einträufeln, so entsteht zunächst eine grobe Fällung, die sich bei weiterer Zufügung der Orangelösung völlig auflöst; und zwar werden die Lösungen in zweckmässigster Weise so bereitet, dass nicht mehr Orange zugefügt wird, als zur völligen Auflösung notwendig ist. Eine derartig hergestellte Lösung ist der Typus einer einfachen neutralen Farbstofflösung. Chemisch lässt sich das angeführte Beispiel so erklären, dass in diesem Gemisch alle drei basischen Gruppen des Methylgrün mit dem sauren Farbstoff verbunden sind, dass wir es also mit einer **triaciden** Verbindung des Methylgrün zu thun haben.

Einfache neutrale Gemische, die einen Componenten gemeinschaftlich haben, lassen sich ohne weiteres mit einander combinieren. Es ist dies eine sehr wichtige Thatsache für die praktisch so wertvolle Dreifachfärbung. Diese kann man nur erreichen, indem man zwei einfache, d. h. aus zwei Componenten bestehende Neutralgemische unter einander vermischt; eine chemische Zersetzung ist dabei nicht zu befürchten. So gelangt man ohne weiteres zu den praktisch bedeutsamen Färbeflüssigkeiten, die drei

*) Badische Anilin- und Sodafabrik, Kalle & Comp.

und mehr Farben enthalten. Theoretisch sind besonders zwei Möglichkeiten solcher Combinationen vorhanden:

1. Farbstoffgemische aus 1 sauren und 2 basischen Farbstoffen, z. B. Orange — Amethyst — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylenblau.

2. Farbstoffgemische aus 2 Säuren und 1 Base, insbesondere das später ausführlich zu beschreibende Gemisch von
Orange G — Säurefuchsin — Methylgrün;
ferner Narcein — Säurefuchsin — Methylgrün;
und die entsprechenden Combinationen mit Methylenblau und Amethystviolett.

Die Bedeutung dieser neutralen Farblösungen beruht darauf, dass derartige neutrale Gemische bestimmte Dinge isoliert färben, die von den einzelnen Componenten durchaus nicht dargestellt werden können, und die wir deshalb als neutrophile bezeichnen.

Elemente, die, wie die Nucleïnsubstanzen, zu basischen Farbstoffen Verwandtschaft haben, färben sich in derartigen neutralen Gemischen rein in der Nuance des basischen Farbstoffes, acidophile Elemente in einem der beiden sauren Farbstoffe, während diejenigen Gewebsteile, welche durch bestimmte Gruppen gleichzeitig Verwandtschaft zu sauren und basischen Farbstoffen besitzen, den Complex des neutralen Farbstoffes als solchen anziehen und demnach sich im Mischton desselben färben.

In einem gewissen Gegensatze zu den gewöhnlichen Farbstoffmischungen stehen die Eosin-Methylenblaucompositionen insofern, als es bei ihnen möglich ist, wenigstens für kurze Zeit wirksame Farbstofflösungen zu erhalten, in denen bei einem Überschuss des basischen Methylenblau genügend Eosin in Lösung ist, dass beide zur Geltung kommen können. Ein Übelstand derartiger Mischungen ist aber der, dass in ihnen äusserst leicht sich Niederschläge bilden, die das Präparat leicht ganz unbrauchbar machen. Diese Gefahr ist besonders bei frisch bereiteten Lösungen, in denen die Componenten eben erst zusammengegossen sind, am grössten, während bei Lösungen, die, wie die Chenzinsky'sche, länger brauchbar erhalten werden können, dies weniger der Fall ist. Dementsprechend färben aber auch frische Lösungen weit intensiver und vielfältiger als die alten und verdienen daher in besonderen Fällen angewendet zu werden (s. S. 29, 5). Ist die Färbung gelungen, so ist das Bild äusserst instructiv. Die Kerne sind blau, das Haemoglobin rot, die neutrophile Körnung violett, die acidophile rein rot, die Mastzellenkörnung intensiv blau; eines der schönsten mikroskopischen Bilder, das man sehen kann.

Für die **praktische** Verwendung kommen ausser der weiter unten beschriebenen Jod- und Jod-Eosinlösung (S. 30 u. 31) besonders zur Geltung:

1. Haemotoxylinlösungen mit Eosin oder Orange G.

Rp. Eosin (cryst.) 0·5
Haematoxylin 2·0
Alkoh. absol.
Aqu. dest.
Glycerin ää. 100·0
Acid. acet. glac. 10·0
Alaun im Überschuss.

Die Lösung muss einige Wochen reifen. Die in Alkohol absolutus oder durch kurze Hitzeeinwirkung fixierten Präparate färben sich in einer halben bis zwei Stunden, und zwar das Haemoglobin und die acidophilen Körner rot, die Kerne in der Farbe des Haematoxylins. Die Farblösung muss sehr sorgfältig abgespült werden.

2. Bei der praktischen Verwendung der Triacidlösung ist besonders zu beachten, dass die Farben, die verwandt werden, chemisch rein sein müssen, worauf zuerst M. Heidenhain hingewiesen hat.*)

Der Vorzug der mit diesen Farbstoffen hergestellten Lösungen erhellt daraus, dass man früher in den weissen Blutkörperchen, besonders in der Gegend der Kerne häufig scheinbar basophile Granulationen beobachten konnte, die selbst von sehr erfahrenen Untersuchern (z. B. Neusser) nicht als Kunstproducte erkannt, sondern als präformiert angesehen und als perinucleäre Gebilde beschrieben wurden. Seit Anwendung der reinen Lösungen kommen diese Dinge, deren Deutung auch uns lange Zeit grosse Schwierigkeiten bereitet hat, nur selten noch zur Erscheinung.

Von den drei Farbstoffen werden nun gesättigte wässerige Lösungen hergestellt und durch längeres Stehenlassen geklärt. Es werden nun gemischt:

13—14 cm^3 Orange G-Lösung
6—7 „ Säure-Fuchsinlösung.
15 „ Aqu. dest.
15 „ Alkohol
12·5 „ Methylgrün
10 „ Alkohol
10 „ Glycerin.

Diese werden in der vorgeschriebenen Reihenfolge mit Hülfe ein und desselben Massgefässes abgemessen und vom Zusatz des Methylgrün ab die Flüssigkeit gründlich durchgeschüttelt. Die Lösung ist sofort brauchbar und hält sich für lange Zeit gut. Die Färbung des Blutpräparates

*) Auf M. Heidenhain's Veranlassung hat deshalb die Actiengesellschaft für Anilinfarbstoffe in Berlin die drei Farbstoffe krystallisiert hergestellt.

in Triacid verlangt nur eine geringe Fixation, vgl. S. 22. Die Färbung ist in höchstens fünf Minuten beendet.

Die Kerne sind dann grünlich, die roten Blutkörperchen orange, die acidophile Granulation kupferfarben, die neutrophile violett. Die Mastzellen treten durch „negative Färbung“ als eigentümlich helle, fast weisse Zellen mit blassgrün gefärbter Kernsubstanz deutlich hervor.

Die Triacidfärbung ist also von grosser technischer Bequemlichkeit. Sie ist für gute Übersichtspräparate sehr zu empfehlen; sie ist unentbehrlich in allen Fällen, in denen das Studium der neutrophilen Granulation in Betracht kommt.

3. Basische Doppelfärbung. Gesättigte, wässerige Methylgrünlösung wird mit etwas alkoholischer Fuchsinlösung versetzt.

Die Färbung, die ebenfalls nur geringe Fixation verlangt, ist in wenigen Minuten beendet und färbt die Kerne grün, die roten Blutkörperchen rot, das Protoplasma der Lymphocyten fuchsinfarben. Sie eignet sich daher besonders für Demonstrationspräparate der lymphatischen Leukaemie.

4. Eosin-Methylenblaumischungen, z. B. Chenzinsky'sche Lösung:

conc. wässr. Methylenblaulösung 40 cm^3
$^1/_2\%$ Eosinlösung in 70% Alk. 20 „
Aqua dest. . . . . 40 „

Die Lösung ist ziemlich haltbar, vor dem Gebrauch jedoch stets zu filtrieren. Sie verlangt nur eine Fixation des Blutpräparates in Alkohol für 5 Minuten. Dauer der Färbung 6—24 Stunden in luftdicht verschlossenem Blockschälchen in Brutwärme.

Es färben sich die Kerne und die Mastzellengranulation intensiv blau, Malariaplasmodien zart himmelblau, die roten Blutkörperchen und die eosinophile Granulation schön rot.

Daher empfiehlt sich diese Lösung besonders zum Studium der Kernverhältnisse, der baso- und eosinophilen Körnelungen, und man verwendet sie mit Vorliebe bei anaemischem Blut, sowie bei der lymphatischen Leukaemie.

5. 10 cm^3 1procentige wässerige Eosinlösung werden mit 8 cm^3 Methylal und 10 cm^3 einer gesättigten wässerigen Lösung von Methylenblau medicinale gemengt und sofort verwendet, vgl. S. 27 u. Färbungsdauer 1, höchstens 2 Minuten. Die Färbung gelingt in charakteristischer Weise nur an sehr sorgfältig durch Hitze fixierten Präparaten. Es färbt sich dabei die Mastzellenkörnung rein blau, die eosinophile rot, die neutrophile im Mischton.

Bevor wir zur Darstellung der Histologie des Blutes übergehen, seien noch zwei wichtige Methoden geschildert, zu denen das Bluttrockenpräparat direct, ohne vorangegangene Fixation, verwendet werden kann: 1. der Nachweis von Glycogen im Blut; 2. die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

1. Glycogennachweis im Blut.

Diese kann in zweierlei Weise ausgeführt werden. Das ursprüngliche Verfahren bestand darin, dass man das Präparat in einem Tropfen dicker, geklärter Jodgummilösung unter das Mikroskop brachte, wie es von Ehrlich schon für den Glycogennachweis empfohlen wurde. Noch besser ist aber folgende Methode: Man legt das Präparat in ein geschlossenes, Jodkrystalle enthaltendes Gefäss, in dem es binnen wenigen Minuten eine dunkelbraune Farbe annimmt, und bettet es dann mit Hülfe einer gesättigten Laevuloselösung, die bekanntlich einen sehr hohen Brechungsindex besitzt, ein. Zur Conservierung derartiger Präparate ist die Umrahmung mit Hülfe eines Deckglaskittes notwendig.

Bei der Anwendung beider Methoden treten die roten Blutkörperchen, die die Jodfärbung angenommen haben, hervor, ohne irgendwelche morphologische Veränderungen zu erleiden. Die weissen Blutkörperchen sind nur sehr schwach gefärbt. Dagegen werden alle glycogenhaltigen Teile, sei es, dass das Glycogen innerhalb der weissen Blutkörperchen enthalten ist, oder extracellulär in den Zerfallskörperchen sich vorfindet, durch eine schöne mahagonibraune Farbe scharf charakterisiert. Besonders wegen der stark aufhellenden Wirkung des Laevulosesyrups ist die zweite Modification der Methode zu empfehlen, während bei der Anwendung der Jod-Gummilösung ein geringerer Glycogengehalt der Zellen durch die opake Beschaffenheit des Gummis, zuweilen auch durch dessen eigene Färbung der Beobachtung sich entziehen kann. Es dürfte sich dabei empfehlen, diese zweite schärfere Untersuchungsmethode in ausgedehntem Massstabe bei der Untersuchung von Diabetesfällen und anderen Erkrankungen heranzuziehen.*)

2. Die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

Diese Methode beruht auf einem von Mylius zum Nachweis von Alkaligehalt des Glases ausgearbeiteten Verfahren. Das Jodeosin ist eine in Wasser mit roter Farbe leicht lösliche Verbindung, die sich in Aether,

*) Diese Methode ist auch für den Nachweis von Glycogen in Secreten ausserordentlich zu empfehlen, z. B. zeigt gonorrhoischer Eiter stets eine erhebliche Glycogenreaction der Eiterzellen; ausserdem findet es sich in Zellen, die aus Tumoren stammen, sei es, dass dieselben in Exsudaten vorhanden, sei es, dass dieselben durch Abstrich gewonnen sind.

Chloroform, Toluol nicht löst. Im Gegensatz hierzu ist die freie Farbsäure, wie sie aus dem Salz durch Ansäuern der Lösung ausgefällt wird, in Wasser nur sehr schwer löslich, dagegen in organischen Lösungsmitteln sehr leicht, derartig, dass sie beim Schütteln vollkommen in die ätherischen Lösungsmittel unter Gelbfärbung übergeht. Lässt man eine derartige Lösung auf Glasflächen fallen, auf denen sich durch Zersetzung des Glases Alkalibeschläge gebildet haben, so treten diese infolge Bildung der intensiv gefärbten Salzverbindung durch schöne Rotfärbung hervor.

Bei der Anwendung auf das Blut müssen natürlich alle zur Färbung dienenden Gefässe, auch die Deckgläschen, durch vorhergehende Anwendung von Säuren von etwa anhaftenden Salzbeschlägen gereinigt sein. Es wird das trockene Präparat unmittelbar nach der Gewinnung in ein Glasgefäss geworfen, welches eine Chloroform- oder Chloroform-Toluollösung von freiem Jodeosin enthält. In solcher wird es binnen kurzer Zeit dunkelrot. Es wird dann schnell in ein anderes Gefäss mit reinem Chloroform übertragen, dasselbe noch einmal gewechselt und sodann das Präparat noch feucht von Chloroform in Canadabalsam gebettet. In derartigen Präparaten haben die morphotischen Elemente ihre Form vollkommen unversehrt erhalten. Das Plasma weist eine deutlich rote Farbe auf, während die roten Blutkörperchen keinen Farbstoff aufgenommen haben. Die weissen Blutkörperchen zeigen eine rote Färbung des Protoplasmas, aus dem die Kerne, weil ungefärbt, als Lücken hervortreten (negative Kernfärbung). Die Zerfallskörperchen zeigen intensive Rotfärbung, ebenso auch das sich bildende Fibrin. Diese Färbungen sind ausserordentlich instructiv und zeigen vielfach Feinheiten, die bei den anderen Präparationsmethoden, welche mehr auf die Schönheit der Bilder abzielen, nicht zu Tage treten. Gerade auch in der Beziehung ist das Studium dieser Präparate von grösstem Werte, dass sie die Artefacte des Trockenpräparates und jeden Kunstfehler in der zuverlässigsten Weise hervortreten lassen und so eine Art Selbstcontrole ermöglichen. Der wissenschaftliche Wert dieser Methode besteht darin, dass sie uns über die Topik der Alkaliverteilung des Blutes auf seine einzelnen Elemente Aufschluss giebt. Es scheint, dass freies, auf Jodeosin reagierendes Alkali nicht in den Kernen vorhanden ist: diese müssen demnach neutral oder sauer reagieren. Dagegen ist das Protoplasma der Leucocyten stets alkalisch, und zwar weist den stärksten Alkaligehalt das Protoplasma der Lymphocyten auf. Auch auf die starke Alkalinität der Blutplättchen machen wir hier besonders aufmerksam.

B. Normale und pathologische Histologie des Blutes.

Im technisch zureichenden Trockenpräparat bewahren die **roten Blutkörperchen** ihre natürliche Grösse und Form und lassen auch deutlich ihre Dellung erkennen. Sie stellen isolierte, runde, homogene Ge-

bilde von ca. 7·5 μ im Durchmesser dar. Am intensivsten sind sie in einer breiten peripherischen Schicht gefärbt, am schwächsten in dem der Delle entsprechenden Centrum. Bei allen oben angegebenen Färbungen wird das Stroma gar nicht gefärbt, sondern ausschliesslich das Haemoglobin zieht die verwandten Farbstoffe an, so dass schon die Intensität der Färbung dem Geübten einen Anhaltspunkt für den Haemoglobingehalt der einzelnen Zelle bildet, einen bessern als die natürliche Haemoglobinfärbung im frischen Präparat. Haemoglobinarme Blutkörperchen sind äusserst leicht durch die schwächere Färbung, namentlich durch die noch grössere Helligkeit der centralen Zone zu erkennen. In etwas höheren Graden stellen sie durch die alleinige Färbung der Peripherie Gebilde dar, die Litten sehr zutreffend als „Pessarformen“ bezeichnet hat. Die schwächere Färbbarkeit eines roten Blutkörperchens kann nicht, wie E. Grawitz annimmt, durch eine geringere Affinität des vorhandenen Haemoglobins zum Farbstoff erklärt werden. Derartige qualitative Änderungen des Haemoglobins, die sich in einem veränderten Verhalten gegenüber den Farbstoffen ausdrückt, giebt es überhaupt nicht, auch nicht in anaemischem Blut. Wenn sich in diesem die Blutscheiben geringer färben, so beruht dies ausschliesslich auf der geringeren Haemoglobinmenge.

Eine Verringerung des Haemoglobingehaltes kann man auf solche Weise in allen anaemischen Zuständen, besonders in den posthaemorrhagischen, secundären und chlorotischen feststellen. Dagegen findet man bei der perniciösen Anaemie, worauf wohl zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, einen erhöhten Haemoglobingehalt der einzelnen Scheibe.

Um die pathologischen Verhältnisse richtig zu würdigen, muss man sich stets erinnern, dass schon im normalen Blut die einzelnen roten Blutkörperchen einander durchaus nicht gleichwertig sind. Fort und fort wird physiologisch ein Teil der Zellen verbraucht und durch neue ersetzt. Jeder Blutstropfen enthält mithin die verschiedensten Alterstufen fertiger Erythrocyten nebeneinander. Es ist leicht einzusehen, dass demnach auch Schädigungen, die das Blut betreffen — wenn ihre Intensität ein gewisses Mass nicht übersteigt — nicht auf alle roten Blutkörperchen gleichmässig wirken können. Diejenigen Elemente, die am wenigsten widerstandsfähig sind, d. h. die ältesten, werden unter dem Einfluss von Schädlichkeiten zu Grunde gehen, auf welche andere lebenskräftigere zweckmässig reagieren.

Zu derartigen Reizen mässiger Intensität gehört ohne Zweifel die anaemische Beschaffenheit des Blutes als solche, deren Wirkung nach dieser Richtung man am besten in Fällen von acuter posthaemorrhagischer Anaemie untersucht.

In allen anaemischen Zuständen beobachten wir einige charakteristische Veränderungen der Blutscheibe.

A. Die anaemische oder polychromatophile Degeneration. Diese zuerst von Ehrlich beschriebene, von Gabritschewski später mit dem zweiten Namen belegte Veränderung der roten Blutkörperchen ist ausschliesslich am gefärbten Präparat erkennbar. Sie besteht darin, dass die roten Blutscheiben, die sich gewöhnlich normaler Weise im reinen Haemoglobinton färben, nunmehr eine Mischfarbe annehmen. Z. B. sind in Präparaten normalen Blutes, die mit Haematoxylin-Eosinmischung gefärbt sind, die roten Blutkörperchen rein rot. Betrachtet man aber mit der gleichen Lösung gefärbte Präparate vom Blute einer chronischen Anaemie, in welcher leicht alle Grade der fraglichen Degeneration vorkommen, so sieht man rote Scheiben mit einem leisen Stich ins Violette; in der Mitte stehen solche, die nur als blaurot richtig zu bezeichnen sind, und am Ende der Reihe Gebilde, die, ziemlich intensiv blau gefärbt, kaum noch eine Spur rötlichen Scheines erkennen lassen und auch durch ihre eigentümlich zerklüfteten Umrisse ohne Zwang als absterbende Elemente gedeutet werden.

Ehrlich hat die Theorie aufgestellt, dass dieses auffallende Verhalten gegenüber den Farbstoffen ein allmähliches Absterben der roten Blutkörperchen, und zwar der älteren Formen andeutet, die zu einer Coagulationsnekrose des Discoplasma führe. Dieses belädt sich dabei, wie es bei der Coagulationsnekrose der Fall ist, mit Eiweissstoffen des Blutes und gewinnt dadurch die Fähigkeit, sich mit Kernfarbstoffen zu verbinden. Gleichzeitig verliert das Discoplasma seine Fähigkeit, das Haemoglobin innerhalb seiner Grenzen zurückzuhalten, und giebt es entsprechend den Veränderungen in immer erhöhtem Masse an die Blutflüssigkeit ab. Damit verliert die Scheibe auch immer mehr die specifische Haemoglobinfärbung.

Von verschiedenen Seiten, insbesondere zuerst von Gabritschewski, nachher von Askanazy, Dunin u. A., ist gegen diese Anschauungen Widerspruch erhoben worden. Die polychromatophilen Scheiben seien nicht absterbende Gebilde, sondern entsprächen im Gegenteil jungen Elementen. Massgebend für diese Auffassung war insbesondere der Umstand, dass bei gewissen Anaemien die Vorstufen der kernhaltigen roten Blutkörperchen vielfach in ihrem Leibe polychromatisch sind.

Bei der grossen theoretischen Bedeutung, die diesem Gegenstande zukommt, seien die Gründe, die für den Degenerationscharakter dieser Veränderung sprechen, hier kurz angeführt.

1. Das Aussehen derjenigen Erythrocyten, die die höchsten Grade der Polychromatophilie aufweisen. Durch die Zerklüftung ihrer Begrenzungen erscheinen sie jedem in der Beurteilung morphologischer Verhältnisse geübten Auge gleichsam in der Auflösung begriffen, als ausgesprochenste Degenerationsformen.

2. Die Thatsache, dass man sie im Thierexperiment z. B. durch Inanition in erheblicher Zahl im Blute auftreten lassen kann, also gerade in Zuständen, bei denen von einer Neubildung roter Blutkörperchen am wenigsten die Rede sein kann.

3. Die klinische Erfahrung, dass man nach acuten Blutverlusten beim Menschen schon innerhalb der ersten 24 Stunden diese Färbungsanomalie an zahlreichen Zellen beobachten kann, während nach unseren, in diesem Punkte sehr umfangreichen, mehrere hundert Fälle betreffenden und mit erhöhter Sorgfalt ausgeführten Untersuchungen man in dieser Frist keine kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Menschen findet.*)

4. Häufig lassen kernhaltige rote Blutkörperchen, besonders Megaloblasten die polychromatophile Degeneration erkennen. Das ist eine so leicht festzustellende Thatsache, dass sie selbst einem ungeübten Beobachter nicht leicht entgehen kann, und sie war auch Ehrlich, der diesen Verhältnissen seine Aufmerksamkeit zuerst zugewendet hatte, genügend bekannt. Massgebend für ihre Deutung war aber der Umstand, dass gerade die Typen der normalen Regeneration, die Normoblasten, für gewöhnlich frei von polychromatophiler Degeneration sind; ebenso auch die kernhaltigen roten Blutkörperchen von Tieren. Wenn Askanazy behauptet, dass die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Knochenmarkes, welches er in einem Falle von Empyem sofort nach der Rippenresection untersuchen konnte, sämtlich Polychromatophilie zeigten, so hängt dies vielleicht mit Besonderheiten dieses Falles zusammen oder mit der Unsicherheit der angewendeten Färbungsmethode: Eosin-Methylenblaufärbung, die gerade nach dieser Richtung als sehr unzuverlässig zu bezeichnen ist, indem leicht Überfärbungen nach Blau hin vorkommen. (Wir raten ausdrücklich, zum Studium der anaemischen Degeneration sich der Triacidlösung oder des Haematoxylin-Eosingemisches zu bedienen.)

Nach dem Angeführten halten wir in Übereinstimmung mit neueren Arbeiten von Pappenheim, Maragliano daran fest, dass die Erscheinung der Polychromatophilie ein Zeichen der Degeneration der von ihr betroffenen Zellen ist. Das Vorkommen von derartig veränderten Erythroblasten muss darauf zurückgeführt werden, dass diese Elemente bei schweren Schädigungen des Blutlebens nicht als normale produciert werden, sondern schon von Beginn an krankhaft verändert sind. Analogien hierzu finden sich ja in der allgemeinen Pathologie in genügender Anzahl.

---

*) Wenn im Gegensatz hierzu Dunin ein Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutverlust als etwas Normales, der Regel Entsprechendes bezeichnet, so müssen wir eine solche Anschauung als den Thatsachen nicht entsprechend bezeichnen und können nur zugeben, dass einmal ein einzelner Fall eine derartige Rarität darbieten kann.

B. Eine zweite Veränderung, die wir bei den roten Blutkörperchen der Anaemieen finden, ist die Poikilocytose. Mit diesem Namen ist eine Veränderung belegt, die das mikroskopische Blutbild dadurch erfährt, dass neben den normal grossen roten Blutkörperchen in der Mehr- oder Minderzahl sich grössere, kleinere und kleinste rote Elemente finden. Man findet übergrosse Zellen bei der Biermer'schen Anaemie, worauf zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, und was seither allgemein bestätigt worden ist; dagegen bei allen anderen, schweren oder mittelschweren anaemischen Zuständen verringert sich durchweg Volumen und Haemoglobingehalt der roten Blutkörperchen. Dieser Widerspruch, den Laache zuerst betont hat, aber nicht hat erklären können, hat seine befriedigende Lösung in Ehrlich's Untersuchungen über die kernhaltigen Vorstufen der Megalocyten und Normocyten (s. u.) gefunden.

Noch vielgestaltiger wird das Blutbild der Anaemien dadurch, dass die verkleinerten Zellen auch nicht die normale Gestalt bewahren, sondern die bekannten unregelmässigen Formen: Birnen-, Luftballon-, Schiffchen-, Hantelformen annehmen. Dabei sieht man an guten Trockenpräparaten, dass selbst die kleinsten Formen gewöhnlich noch die centrale Dellung zeigen. Eine Ausnahme hiervon bilden die sogenannten „Microcyten", kleine kugelige Gebilde, denen man in der ersten Zeit der mikroskopischen Haematologie besondere Bedeutung für die schweren Anaemieen beigemessen hat. Dieselben sind jedoch nichts anderes als Contractionsformen der Poikilocyten; oder mit anderen Worten, die Mikrocyten verhalten sich zu den Poikilocyten wie die Stechapfelformen zu den normalen roten Blutkörperchen. Dementsprechend findet man auch im Trockenpräparat nur selten Microcyten, während sie im feuchten Präparat bei längerer Beobachtung sehr bald zu sehen sind.

Von Bedeutung ist es ferner zu wissen, dass die Poikilocyten in frischem Blut gewisse Bewegungen erkennen lassen, die schon vielfach zu Täuschungen Anlass gegeben haben. So wurden die Poikilocyten im Anfang der Forschung für die Erreger der Malaria gehalten; etwas grössere Formen wurden noch in neuerer Zeit von Klebs, Perles als Amoeben und ähnliche Gebilde gedeutet. In Übereinstimmung mit Hayem, der diese Formen als Pseudoparasiten schon von Anfang an beschrieben hat, ist davor zu warnen, einen parasitären Charakter dieser Gebilde anzunehmen.

Die Entstehung der Poikilocytose, die früher vielfach zu Discussionen Veranlassung gegeben hat, wird jetzt wohl allgemein so gedeutet, wie es von Ehrlich geschehen ist. Schon aus der Thatsache, dass es durch vorsichtige Erhitzung in jedem Blute gelingt, Poikilocytose experimentell zu erzeugen, wird man zu der Annahme gedrängt, dass die Poikilocyten Producte einer Fragmentation der roten Blutkörperchen sind

(„Schistocyten“, Ehrlich). Dem entspricht es auch, dass selbst die kleinsten Fragmente im Trockenpräparat die Dellenform zeigen; denn sie enthalten auch das specifische Protoplasma der Blutscheibe, das Discoplasma, „dem die Tendenz innewohnt, im Ruhezustand die typische Dellenform anzunehmen“.

Sonstige qualitative Veränderungen des Protoplasmas der Poikilocyten werden auch durch Färbung nicht nachweisbar. Man kann ihnen deshalb volle Functionsfähigkeit beimessen und ihre Entstehung als eine zweckmässige Reaction gegen die Verminderung der Blutkörperchenzahl auffassen. Denn durch den Zerfall eines grösseren Blutkörperchens in eine Reihe homologer kleinerer wird die respirierende Oberfläche erheblich vergrössert.

C. Eine dritte Abweichung im morphologischen Verhalten, die anaemisches Blut bei höheren Graden der Krankheit zu zeigen pflegt, ist das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen.

Ohne an dieser Stelle auf die letzten Fragen über die Entstehung der Blutelemente eingehen zu wollen, müssen wir den gegenwärtigen Stand der Lehre von den kernhaltigen roten Blutkörperchen kurz kennzeichnen.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Neumann und Bizzozero sind als die Jugendformen der normalen roten Blutkörperchen kernhaltige Gebilde allgemein anerkannt. Hayem's Theorie dagegen, die die Entstehung der Erythrocyten aus den Blutplättchen hartnäckig behauptet, ist wohl ausser von dem Autor selbst und seinen Schülern allgemein fallen gelassen.

Auf die klinische Bedeutsamkeit der kernhaltigen roten Blutkörperchen hat Ehrlich im Jahre 1880 aufmerksam gemacht, indem er nachwies, dass bei den sogenannten secundären Anaemien und bei Leukaemie solche von normaler Grösse „Normoblasten“, bei der Biermer'schen Anaemie übergrosse Elemente „Megaloblasten, Gigantoblasten“ vorkämen. Dass die Megaloblasten auch eine hervorragende Rolle bei der embryonalen Blutbildung spielen, betonte Ehrlich gleichzeitig. 1883 stellte auch Hayem eine entsprechende Zweiteilung der kernhaltigen roten Blutkörperchen auf. 1. die „globules nuclées géantes“, die er ausschliesslich im Embryonalzustande fand, 2. die „globules nuclées de taille moyenne“, die in den späteren Stadien des Embryonallebens und beim Erwachsenen stets vorhanden sind. Ferner fand W. H. Howell (1890) bei Katzenembryonen zwei Arten von Erythrocyten: 1. eine sehr grosse, den Blutzellen der Reptilien und Amphibien gleichende („ancestor corpuscles“) und 2. eine von der gewöhnlichen Grösse der Säugetierblutkörperchen. Ebenso haben neuere Autoren, H. F. Müller, C. S. Engel, Pappenheim u. a. diese Einteilung der Haematoblasten in Normo- und Megaloblasten beibehalten. Insbesondere ist allgemein anerkannt, dass physiologisch die Normoblasten, als

die Vorstufen der kernlosen Erythrocyten, stets im Knochenmark des Erwachsenen vorkommen, die Megaloblasten jedoch normaler Weise hier nie gefunden werden, sondern nur in embryonalen Stadien und in den ersten Jahren des extrauterinen Lebens.

S. Askanazy hat dagegen die Ansicht ausgesprochen, dass die Normoblasten aus den Megaloblasten hervorgehen könnten, und damit ihre principielle Verschiedenheit geleugnet. Auch Schaumann hält die Trennung in die beiden Arten nicht für unzweifelhaft begründet, weil zuweilen die einzelne Zelle im Zweifel darüber lässt, ob sie zu den Normoblasten oder Megaloblasten gehört.

Wir unterscheiden drei Arten kernhaltiger roter Blutkörperchen auf Grund folgender Eigenschaften:

1. **Die Normoblasten.** Diese sind rote Blutkörperchen von der Grösse der gewöhnlichen kernlosen Scheiben, deren Protoplasma in der Regel reine Haemoglobinfarbe zeigt und die durch einen Kern — zuweilen sind es auch 2—4 Kerne — ausgezeichnet sind. Gewöhnlich liegt der scharf umrissene Kern concentrisch, nimmt den grösseren Teil der Zelle ein und fällt vor allem durch seine intensive Färbung mit den Kernfarbstoffen auf, die bei weitem noch diejenige der Leukocytenkerne, überhaupt aller bekannten Kerne, übertrifft. Diese Eigenschaft ist so charakteristisch, dass sie die Erkennung freier, von Haemoglobin gar nicht oder nur in Spuren umgebener Kerne, die zuweilen bei Anaemien, besonders häufig im leukaemischen Blut vorkommen, als Normoblastenkerne ermöglicht.

2. **Die Megaloblasten.** Diese sind 2—4fach so gross als normale rote Blutkörperchen. Ihr Haemoglobin, das bei weitem die Hauptmasse des Zellleibes ausmacht, ist sehr häufig, in leichterem oder schwererem Grade, anaemisch degeneriert. Der Kern ist zwar grösser als der der Normoblasten, nimmt jedoch nicht einen so erheblichen Bruchteil der Zelle ein wie dieser. Er ist in seinen Begrenzungen häufig unscharf und von plumper Gestalt. Vor allem aber unterscheidet er sich vom normoblastischen Kern durch die erheblich geringere Affinität zu den Kernfarbstoffen, die vielfach so gering sein kann, dass weniger geübte Untersucher überhaupt keinen Kern entdecken.

Zuweilen kommen Zellen der eben beschriebenen Art von ganz besonderer Grösse vor, die deshalb als Gigantoblasten bezeichnet werden, ohne aber von den Megaloblasten im übrigen getrennt werden zu müssen.

Es ist nun nicht zu leugnen, dass öfters die Entscheidung schwierig ist, ob ein besonders kleiner Megaloblast oder ein grösserer Normoblast in einer bestimmten Zelle zu sehen ist. Man wird in solchen Fällen das Präparat natürlich nach besonders ausgeprägten Haematoblastenformen und auf das Vorkommen von freien Kernen oder Megalocyten durchsuchen.

um so noch indirect zu Schlüssen bezüglich der zweifelhaften Zellen zu gelangen.

3. **Die Microblasten.** Diese kommen zuweilen, z. B. bei traumatischen Anaemieen vor, bilden jedoch immerhin einen äusserst seltenen Befund und haben die besondere Aufmerksamkeit der Forscher bisher nicht anzuregen vermocht.

Die Frage der Bedeutung von **Normoblasten** und **Megaloblasten** hat äusserst lebhafte und inhaltreiche Erörterungen veranlasst, die mit gewichtigen Gründen teils für, teils gegen die principielle Verschiedenheit dieser beiden Zellformen kämpften. Wenn wir das vorliegende Material überschauen, so ergiebt sich für uns die Notwendigkeit, Megaloblasten und Normoblasten zu trennen, einerseits aus den weiteren Schicksalen und den Besonderheiten der Kerne, andererseits aus der klinischen Beobachtung.

α) **Die Kernschicksale.** Über die Art der Umbildung der kernhaltigen Erythroblasten zu den kernlosen Erythrocyten standen lange Zeit zwei Anschauungen fast unvermittelt einander gegenüber. Der Hauptvertreter der einen, Rindfleisch, lehrte, dass der Kern der Erythroblasten die Zelle verlasse, die hierdurch zum fertigen Erythrocyten werde, während der Kern selbst mit Hülfe eines geringen ihm anhaftenden Protoplasmarestes aus dem umgebenden Plasma neue Substanz aufnehme, mit Haemoglobin imbibiere und sich so von neuem zum Erythrocyten ergänze. Dieser Lehre steht die andere schroff gegenüber, wonach die Erythroblasten sich zu kernlosen Scheiben dadurch umwandeln, dass ihr Kern innerhalb des Zellleibes zerfällt und sich auflöst („Karyorrhexis, Karyolysis"). Die Autoren, die in zahlreichen Publicationen diese Anschauung vertreten und auch als die ausschliesslich vorkommende Art der Erythrocytenbildung bezeichneten, sind vor allen Kölliker und E. Neumann.

Rindfleisch ist zu seiner Theorie gelangt auf Grund directer Beobachtung des bezeichneten Vorganges, den er sich abspielen sah, wenn er Blut von Meerschweinchenembryonen und Zupfpräparate von Knochenmark in physiologischer Kochsalzlösung untersuchte.

E. Neumann erklärt Rindfleisch's Lehre deshalb für unhaltbar, weil der von ihm beobachtete Vorgang lediglich die Folge einer starken Läsion des Blutes durch die Kochsalzlösung und das Zerzupfen sei. Wähle man eine möglichst schonende, jede chemische und mechanische Alteration des Blutes vermeidende Präparationsmethode, so käme der Kernaustritt nach Rindfleisch nicht zustande.

Die Kölliker-Neumann'sche Ansicht, dass der Kern allmählich im Innern der Zelle seinen Untergang findet, stützte sich nicht auf die Beobachtung eines Vorganges, sondern darauf, dass in geeignetem Objecte,

z. B. foetalem Knochenmark, Leberblut, auch leukaemischem Blut, der Übergang vom Erythroblasten zum Erythrocyten in allen Phasen der Kernmetamorphose sich zeigen lässt. v. Recklinghausen wollte aber am Kaninchenblut, das in der feuchten Kammer überlebend gehalten wurde, diese Kernauflösung innerhalb der Zelle direct beobachtet haben. Pappenheim's Hinweis, dass es sich hierbei wohl um Vorgänge handle, wie sie Maragliano und Castellino als künstliche Blutnecrobiose beschrieben haben, erscheint aber hierzu beachtenswert.

Gleichwie die Ansichten über Erythrocytenbildung differieren auch die über die Bedeutung der in zahlreichen Objecten zur Beobachtung gelangenden „freien" Kerne. Schon Kölliker hat gelehrt, dass diese Kerne nicht völlig frei von Protoplasma, sondern stets von einem ganz schmalen Saum von Protoplasma umgeben seien. Während Rindfleisch nun diese Kerne als aus den Erythroblasten ausgewandert oder ausgestossen ansieht, erklärt Neumann sie für Jugendformen der Erythroblasten.

Zwischen den beiden unvermittelt einander gegenüberstehenden Ansichten Rindfleisch's und Neumann's hat zuerst Ehrlich eine Verständigung anzubahnen gesucht. Er lehrte, dass beide Arten der Bildung fertiger Blutscheiben vorkommen. An Blutpräparaten, welche reichlich Normoblasten enthielten, z. B. bei „Blutkrise" (s. unten S. 41) oder Leukaemie, lässt sich leicht eine ununterbrochene Serie von Bilder zusammenstellen, die zeigt, wie der Kern des Erythroblasten die Zelle verlässt, um schliesslich als sogenannter freier Kern zu imponieren. Es muss ausdrücklich betont werden, dass diese Bilder auch in solchen Präparaten sich finden, bei deren Herstellung jeder Druck auf das Blut vermieden worden ist. So reich ferner ein Blut an Normoblasten sein mag, so gut wie nie gelingt es, an ihnen die Neumann'sche Metamorphose des Kernes zu beobachten. Ganz anders bei Megaloblasten; unter ihnen sind im Gegenteil nur wenige Exemplare, bei denen sich nicht schon deutlich die Spuren des Kernzerfalles und der Kernauflösung zeigten, und in einem Blutpräparat von Biermer'scher Anaemie, das nicht allzu spärlich Megaloblasten enthält, wird man genau nach Neumann's Vorgang die ununterbrochene Reihe vom Megaloblasten mit völlig intactem Kern durch alle Stadien der Karyorrhexis und Karyolysis hindurch bis zum Megalocyten construieren können.*)

Aus Ehrlich's Befunden geht demnach hervor: die Normoblasten werden zu Normocyten durch Kernausstossung oder Kernauswanderung; die Megaloblasten zu Megalocyten durch Kernuntergang innerhalb der Zelle.

*) Producte eines solchen Kernzerfalls sind wahrscheinlich auch die punktförmigen und körnerartigen, mit Methylenblau färbbaren Einlagerungen in roten Blutkörperchen, welche Askanazy und A. Lazarus in zahlreichen Fällen von perniciöser Anaemie gesehen haben.

Auch M. B. Schmidt nimmt nach seinen Untersuchungen an Schnittpräparaten vom Knochenmark extrauterin lebender Tiere an, dass beide Arten der Erythrocytenbildung vorkommen, ohne sich der principiellen Scheidung Ehrlich's zu bedienen.

In jüngster Zeit hat Pappenheim, zum Teil gemeinsam mit O. Israel, gerade diesem Gegenstande besonders eingehende Untersuchungen gewidmet. Als Untersuchungsobject wählte er embryonales Blut von Mäusen. Er konnte zunächst durch Zusatz von „physiologischer" Kochsalzlösung zum frischen Blut wie Rindfleisch den Kernaustritt aus den Zellen hervorrufen und nimmt für embryonales Blut überhaupt an, dass Kernaustritt aus den Erythroblasten nur arteficiell zu Stande komme. Die Umbildung zu Erythrocyten erfolge in embryonalem Blut ausschliesslich durch Kernzerfall und Kernauflösung innerhalb der Zelle, gleichviel ob es sich um Megalo- oder Gigantoblasten oder um Zellen von der Grösse eines normalen roten Blutkörperchens handelt. Die beobachteten freien Kerne, deren Auftreten Pappenheim durch eine vorangegangene Auflösung des Protoplasma („Plasmolyse") erklärt, sieht er im Gegensatz zu Rindfleisch und Neumann nicht als Anfangspunkt einer Entwicklungsreihe an, sondern als den schliesslich übrigbleibenden Rest der degenerierten, absterbenden Blutzelle. Die klinische Beobachtung am kranken Blut spricht allerdings nicht für diese Auffassung Pappenheim's, insofern als man bei geeigneten Fällen mit zahlreichen freien Kernen (Leukaemie, Blutkrise) Übergangsformen, wie sie nach Pappenheim notwendig vorhanden sein müssten, gar nicht findet. Übrigens giebt auch dieser Autor selbst bei Erwähnung eines derartigen Falles von Leukaemie zu, dass hier das Auftreten freier Kerne durch Kernaustritt erklärt werden könnte.

Trotzdem Pappenheim nach dem Gesagten einen Unterschied zwischen Megaloblasten und Normoblasten im embryonalen Blut bezüglich des Kernschicksales nicht anerkennt, hält er dennoch die Ehrlich'sche Trennung der Erythroblasten in diese beiden Gruppen als zwei haematogenetisch verschiedene Zellgattungen entschieden aufrecht. Die unterscheidenden Merkmale sieht er nur nicht in der Grösse und dem Haemoglobingehalt der Zellen; zwar verhielten sich auch diese im allgemeinen in Normo- und Megaloblasten derart verschieden, wie wir es oben geschildert haben, aber diese beiden Eigenschaften unterlägen zu grossen Unregelmässigkeiten, die unter Umständen die Bestimmung einer einzelnen Zelle sehr erschwerten. Das Hauptmerkmal bilde, worauf Ehrlich ebenfalls schon immer besonders hingewiesen hat, die Beschaffenheit des Kernes. Die Kerne der sicher zu den Normoblasten zu zählenden Zellen zeichnen sich durch ihre Structurlosigkeit, scharfe Abgrenzung und intensive Affinität der Kernfarbstoffe aus, d. h. Eigenschaften, die die Histologie (Pfitzner) unter dem Namen: Pyknose zusammenfasst und als

Alterszeichen anspricht. Die Megaloblastenkerne sind plump, zeigen reiche Struktur und färben sich weit weniger intensiv.

β) **Die klinischen Unterschiede.** Die Normoblasten findet man fast regelmässig bei allen schwereren Anaemien, die die Folge eines Traumas, von Inanition oder einer anderweitigen organischen Erkrankung sind. Zumeist sind sie allerdings ziemlich spärlich, so dass man erst nach längerem Durchmustern des Präparates ein Exemplar findet; zuweilen aber, und zwar am ehesten bei acuten, aber auch bei chronischen Anaemieen, ja selbst bei kachektischen Zuständen zeigt jedes Gesichtsfeld einen oder mehrere Normoblasten.

v. Noorden hat zuerst einen Fall beschrieben, in dem Normoblasten in so überaus grosser Zahl im Verlauf einer haemorrhagischen Anaemie vorübergehend in dem strömenden Blute erschienen, dass das mikroskopische Bild, da gleichzeitig eine starke Hyperleukocytose bestand, fast dem einer myelogenen Leukaemie glich. Da an diesen Vorgang nahezu eine Verdoppelung der Blutkörperchenzahl sich anschloss, hat v. Noorden denselben mit dem bezeichnenden Namen „Blutkrise“ belegt.

Zu einer genauen Bestimmung der Blutkrise empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

1. Bestimmung der absoluten Zahl der roten Blutkörperchen.
2. Bestimmung des Verhältnisses der weissen Blutkörperchen zu den roten.
3. Bestimmung des Verhältnisses der kernhaltigen roten zu den weissen mittels quadratischer Ocularblende (s. S. 20) am Trockenpräparat.

Finden wir z. B. in einem Fall von Anaemie $3^1/_2$ Mill. rote Blutkörperchen, das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen $= \frac{1}{100}$, und das der kernhaltigen roten zu den weissen $= \frac{1}{10}$, so sind im mm^3 3500 kernhaltige rote Blutkörperchen enthalten, d. h. auf 1000 fertige Blutkörperchen kommt 1 kernhaltiges.

Die Megaloblasten dagegen werden bei den traumatischen Anaemieen niemals gefunden; auch bei chronischen Anaemieen schwersten Grades, wie sie z. B. durch alte Syphilis, Carcinoma ventriculi u. a. herbeigeführt werden, sucht man sie fast immer vergeblich, während man sie bei Leukaemie zuweilen findet. Dagegen sind schon scheinbar viel leichtere Zustände, bei denen Anamnese, Aetiologie und allgemeiner objectiver Befund eine essentielle progressive Anaemie vermuten lassen, fast ausnahmslos auch noch durch das Auftreten von Megaloblasten im Blut gekennzeichnet. Jedoch kommen sie selbst in sehr späten Stadien der Krankheit immer nur spärlich vor, und es gehört oft ein sehr langwieriges Durchmustern eines oder mehrerer Präparate dazu, sie zu constatieren. Daraus ergiebt sich die Regel, dass man die Untersuchung eines Falles von schwerer Anaemie nie für abgeschlossen halten soll, bevor man nicht mit Hülfe der Ölimmersion mindestens 3 bis 4 Präparate genau auf Megaloblasten untersucht hat.

Dieser klinische Unterschied der beiden Formen von Haematoblasten, lässt nur eine ungezwungene Deutung zu, die die zur Zeit besonders discutierte Frage, ob Megalo- oder Normoblasten ineinander übergehen können, zunächst ganz unberührt lässt. Normoblasten finden wir in allen den Fällen von Anaemie, in denen die Neubildung nach dem normalen Typus und nur in einem erhöhten Massstabe, energischer, stattfindet. Fast alle Anaemien mit erkannter Ursache: acute Blutungen, chronische Blutungen, Blutarmut durch Inanition, Kachexien, Blutgifte, Haemoglobinaemie u. s. w., kurz alle Zustände, die man wohl unter dem Namen: secundäre, symptomatische Anaemieen zusammenzufassen pflegt, können diese Steigerung der normalen Blutbildung zeigen. Bei den Zuständen, die Biermer auf Grund ihrer klinischen Besonderheiten als „essentielle, perniciöse Anaemie“ abgezweigt hat, finden sich dagegen Megaloblasten, welche einen embryonalen Entwicklungstypus repräsentieren. Wie stark diese Form an der Blutbildung bei der perniciösen Anaemie beteiligt ist, geht am einfachsten daraus hervor, dass in allen Fällen von perniciöser Anaemie, wie zuerst Laache gezeigt hat, Megalocyten vorhanden sind, die in manchen Fällen sogar den überwiegenden Teil der Blutscheiben darstellen. Während wir also bei den einfachen Formen der Anaemie die Neigung der roten Blutkörperchen zur Bildung kleiner Formen finden, sehen wir gerade bei dieser, und ausschliesslich bei dieser Form die entgegengesetzte Tendenz. Dieser constante Unterschied kann nicht das Spiel eines Zufalls sein, sondern muss notwendiger Weise auf Gesetzmässigkeit beruhen: es müssen bei der perniciösen Anaemie übergrosse Blutkörperchen gebildet werden. Dieser logischen Forderung ist durch Ehrlich's Nachweis der Megaloblasten Genüge geschehen. Alle Versuche, den Unterschied zwischen Megaloblasten oder Normoblasten verwischen oder gar völlig leugnen zu wollen, scheitern eben an der groben klinischen Thatsache, dass das Blut der perniciösen Anaemie ein megalocytisches ist.

Das Auftreten der Megaloblasten und Megalocyten ist also der Beweis, dass die Regeneration des Blutes im Knochenmark nicht in normaler Weise erfolgt, sondern in einem sich mehr dem embryonalen nähernden Typus vollzieht. Die extremen Fälle, wie der von Rindfleisch, in dem das ganze Knochenmark erfüllt von Megaloblasten gefunden wird, sind natürlich selten; es ist schon hinlänglich beweisend für den perniciösen Charakter, „wenn nicht das gesamte Mark, sondern nur beträchtliche Teile desselben der megaloblastischen Degeneration verfallen“.*)

*) Es erscheint nicht überflüssig an dieser Stelle noch ausdrücklich hervorzuheben, dass das über die diagnostische Bedeutung der Megaloblasten Gesagte sich nur

Man kann nun sagen, dass die megaloblastische Umbildung einen höchst unzweckmässigen Vorgang darstellt, und zwar aus folgenden Gründen: 1. Weil offenbar die Neubildung roter Blutkörperchen nach dem Megaloblastentypus eine weit langsamere ist. Dafür spricht besonders, dass die Megaloblasten immer nur in geringer Anzahl im Blute vorkommen, während die Normoblasten, wie oben erwähnt, häufig in sehr grosser Menge gefunden werden. Demgemäss kommen „Blutkrisen" bei megaloblastischen Anaemieen nicht zur Beobachtung. 2. Weil die aus den Megaloblasten entstehenden Megalocyten im Verhältnis zu ihrem Volumen eine relativ geringe respirierende Oberfläche besitzen und demnach einen bei anaemischen Zuständen unzweckmässigen Typus darstellen. Dies leuchtet umsomehr ein, wenn wir uns daran erinnern, dass die Bildung der Poikilocyten umgekehrt einen zweckmässigen Vorgang darstellt.

Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes ist wohl darauf zurückzuführen, dass das Knochenmark unter chemischen Einflüssen steht, die den Regenerationstypus in unzweckmässiger Weise ändern. Die Erreger der toxischen Vorgänge kennen wir zumeist noch nicht; wir können demnach dem Process kein Ende bereiten, und der Ausgang ist letal. Gegen diese Auffassung sprechen auch die Bothriocephalusanaemieen nicht, die bekanntlich im allgemeinen eine gute Prognose bieten. Sie nehmen unter den Anaemieen mit megaloblastischem Typus diese bevorzugte Stellung eben nur ein, weil ihre Ursache uns bekannt ist und von uns beseitigt werden kann. Wie bei vielen Infectionskrankheiten reagieren die verschiedenen Individuen auf die Anwesenheit des Bothriocephalus ganz verschieden. Einige verhalten sich völlig normal, andere zeigen die Erscheinungen einfacher Anaemie, eventuell mit Normoblasten, während eine dritte Gruppe das typische Bild der perniciösen Anaemie darbietet, die auch nach ihren klinischen Erscheinungen viele Jahre, so lange ihre Ätiologie nicht bekannt war, von der Biermer'schen Krankheit durchaus nicht abgezweigt worden ist. Man geht also nicht fehl, wenn man die schwere Bothriocephalusanaemie als eine perniciöse Anaemie mit bekannter und entfernbarer Grundursache bezeichnet. Ganz beweisend für diese Auffassungsart ist ein Fall von Askanazy, der eine schwere perniciöse Anaemie beschreibt, mit typischen Megaloblasten, bei der nach vollendeter Abtreibung des Bothriocephalus der megaloblastische Charakter der Blutbildung rasch verschwand, durch den normoblastischen ersetzt wurde und schnell zur völligen Heilung überging. Diese Beobachtung ist so eindeutig, dass es Wunder nehmen muss, wie Askanazy daraus den flies-

---

auf das Blut Erwachsener bezieht. Über die Befunde des Kinderblutes, das vielfach von dem des Erwachsenen abweicht, berichten wir in dem speciellen Teil (Anaemia pseudoleukaemica infantum).

senden Übergang zwischen Megaloblasten und Normoblasten herleiten will, während sie doch klar und bestimmt darauf hinweist, dass Megaloblasten nur unter dem Einfluss einer specifischen Intoxication gebildet werden. In dieser Art ist auch das Vorkommen der Megaloblasten bei der perniciösen Anaemie aufzufassen. Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes beruht sicher nur auf der Anwesenheit bestimmter Schädlichkeiten, die wir leider noch nicht kennen. Würde es möglich sein, dieselben zu entfernen, so ist es a priori ganz sicher, dass — in nicht zu vorgeschrittenen Stadien der Krankheit — das Knochenmark dann wieder seinen normalen normoblastischen Regenerationstypus annehmen würde. Hierfür spricht auch die klinische Beobachtung mancher Fälle. Es kommen nämlich gar nicht so selten scheinbare Heilungen der megaloblastischen Anaemie vor, die jedoch nach grösseren oder kleineren Fristen wieder auftritt, um dann schliesslich sicher zum exitus letalis zu führen. Es ist durch diese Fälle, die jedem Beobachter bekannt sind, sicher nachgewiesen, dass die megaloblastische Degeneration als solche zurückgehen kann, und dass in einigen Fällen zur Herbeiführung dieses Erfolges schon die übliche Arsenikbehandlung ausreichend ist. Eine definitive Heilung wird aber unter diesen Umständen doch nicht erreicht, weil wir eben das aetiologische Agens nicht kennen, geschweige denn es auszuschalten vermögen, und daher ist die megaloblastische Anaemie als solche, von der Gruppe der Bothriocephalusanaemie abgesehen, von einer durchaus schlechten Prognose.

Die weissen Blutkörperchen.

Die biologische Bedeutung der weissen Blutkörperchen ist eine so vielseitige, dass sie unstreitig das interessanteste Capitel der Blutlehre darstellen. Die Erkenntnis, dass die weissen Blutkörperchen für die Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle spielen, hat sich nur langsam entwickelt, offenbar aus dem Grunde, weil man zunächst Anstand nahm, Elementen, die nur in so relativ geringer Anzahl im Blute vorkommen, bedeutsame Functionen zuzuschieben. Erst durch Virchow's Entdeckung der Leukaemie wurde den weissen Blutkörperchen eine Rolle in der Pathologie gesichert. Brennend wurde die Frage der Leucocyten sodann durch Cohnheim's Entdeckung, dass die Entzündung und die Eiterung auf die Auswanderung der weissen Blutkörperchen zurückzuführen sind und gerade die Befunde bei den Entzündungsprocessen waren geeignet, auch auf die normalen Verhältnisse ein helles Licht zu werfen. Drängte doch der Umstand, dass bei diffusen Entzündungen häufig grosse Eitermengen in kurzer Zeit produciert werden, ohne dass dabei eine Verarmung des Blutes an Leucocyten eintritt, ja dass

oft sogar das Gegenteil stattfindet, geradezu die Vermutung auf, dass die Quelle für die Neubildung der Leucocyten ausserordentlich ergiebig sein müsse, und dass demgemäss, im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen, ihre geringe Anzahl durch eine eminente Regenerationsfähigkeit völlig ausgeglichen werde.

Dennoch hat es längerer Zeit bedurft, bis aus dem mächtigen, von Cohnheim ausgehenden Impulse für die klinische Histologie Früchte erwuchsen. Wie wir schon früher erwähnt haben, lag dies daran, dass die bis dahin gebräuchlichen Methoden der Blutuntersuchung eine genaue Differenzierung der verschiedenen Leucocytenformen äusserst erschwerten. Wenn auch so hervorragende Untersucher wie Wharton Jones, Max Schultze die verschiedenen Typen der weissen Blutkörperchen aufstellen konnten, so blieb diese Anregung für die Klinik unfruchtbar, weil die von ihnen angegebenen Kriterien viel zu subtil für klinische Untersuchungen waren. Hat doch selbst Virchow, der Entdecker der Leucocytose, diese als eine Vermehrung der Lymphocyten gedeutet, während doch lediglich die polynucleären Zellen zu ihrer Entstehung beitragen. Erst als mit Hülfe des Trockenpräparats und der Färbungen die Unterscheidung leicht geworden war, hat sich das Interesse an den weissen Blutkörperchen bis zum heutigen Tage progressiv gesteigert, wie die so ausserordentlich umfangreiche haematologische Literatur, insbesondere die der Leucocytose, beweist.

Trotz dieser Fortschritte hat sich gerade in den letzten Jahren überraschender Weise eine eigentümliche rückschrittliche Bewegung in der Leucocytenlehre Geltung zu verschaffen gesucht. Während es seit Virchow's Aufstellung der Lymphocyten das Bestreben war, verschiedene Arten der weissen Blutkörperchen von einander zu sondern und, wenn möglich, diese verschiedenen Arten auf verschiedene Ursprungsstellen zurückzuführen, tritt jetzt auf einmal wieder ein Bemühen hervor, alle weissen Blutkörperchen unter einen Hut zu bringen und die verschiedenen Formen nur als verschiedene Entwicklungsstadien derselben Zellart aufzufassen. Die folgenden Abschnitte mögen das Unberechtigte und Unzweckmässige dieser Richtung darthun.

I. Normale und pathologische Histologie der weissen Blutkörperchen.

Da von den meisten Autoren die von Ehrlich aufgestellte Einteilung der weissen Blutkörperchen des normalen Blutes des erwachsenen Menschen acceptiert worden ist, lassen wir eine kurze Charakteristik desselben, unter Zugrundelegung des gefärbten Trockenpräparates, folgen:

1. Die Lymphocyten. Dieselben sind kleine, in der Regel den roten Blutkörperchen an Grösse nahestehende Zellen, deren Leib von einem grossen, runden, homogen gefärbten, concentrisch gelagerten Kern

eingenommen ist, während das Protoplasma als ein schmaler Saum den Kern concentrisch umschliesst. Häufig findet man, besonders bei grösseren Formen, zwischen Kern und Protoplasma einen schmalen, wohl auf artificieller Retraction beruhenden Hof. Kern und Protoplasma sind basophil, jedoch so, dass bei vielen Färbungsarten das Protoplasma eine weit stär-

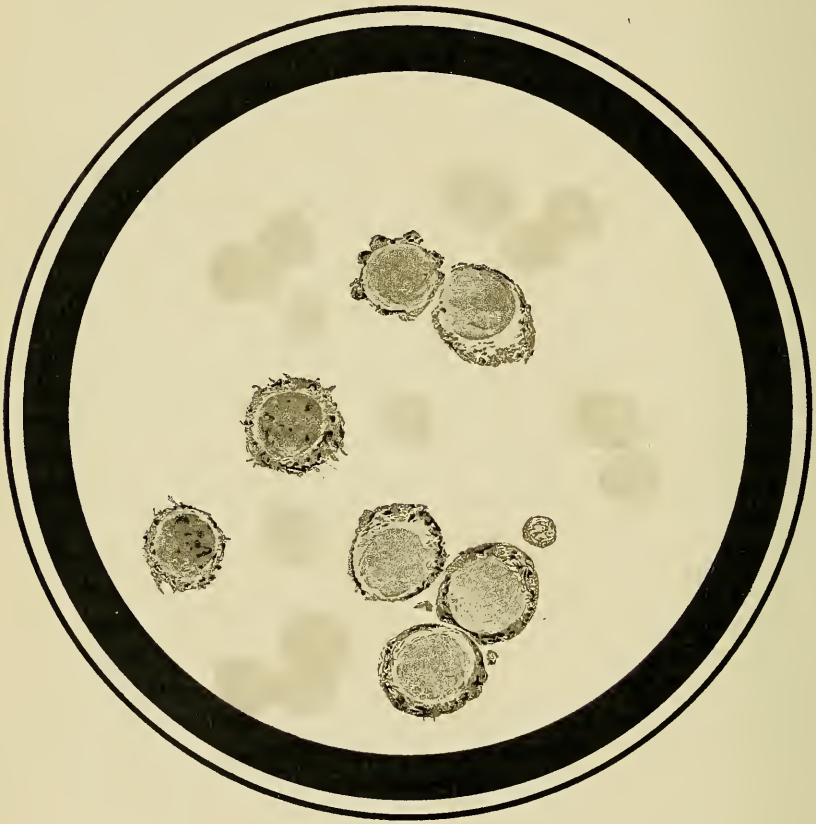


Fig. 1.

Auffaserung des Protoplasmasaumes grosser Lymphocyten; abgeschnürte freie Plasmaelemente („Plasmolyse").

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)

kere Affinität zu den basischen Farbstoffen besitzt als der Kern; die Kernfigur tritt dann als ein relativ heller Fleck aus der intensiv, eigenartig netzig gefärbten Protoplasmamasse hervor. Man erkennt häufig innerhalb des Kernes ein bis zwei Nucleoli mit einer relativ dicken, kräftig gefärbten Membran (Fig. 2). Das Protoplasma zeigt bei Methylenblau- und

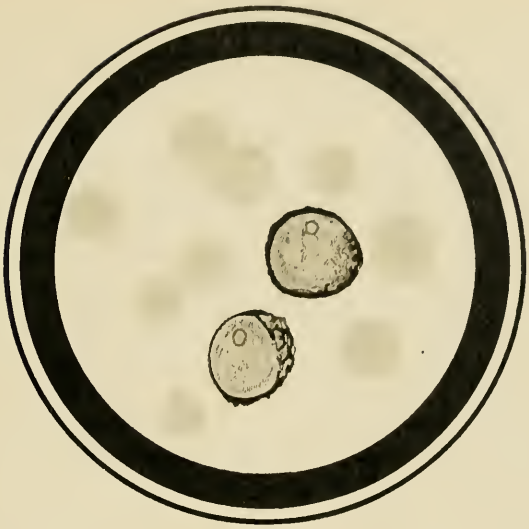


Fig. 2.

Nucleoli in grösseren Lymphocyten.

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)

Fig. 3 (aus Rieder's Atlas).

Kernumbildungen der Lymphocyten.

(Combiniertes Bild aus einem Präparat von acuter Leukaemie.)

ähnlichen Färbungen eine ungleichartige intensive Färbung, die nicht, wie Ehrlich zuerst angenommen hat, als der Ausdruck einer Körnelung, sondern vielmehr als der einer netzartigen Structur betrachtet werden muss. Nach aussen hin ist die Contour der Lymphocyten, wenigstens bei den grösseren Formen, gewöhnlich nicht ganz glatt, sondern etwas aufgefasert, zackig, höckerig (Fig. 1). Mehrfach, und zwar besonders bei ganz grossen Formen, können Teile von dem peripheren Saume sich abschnüren und als kleine freie Plasmaelemente im circulierenden Blute vorhanden sein. In gefärbten Präparaten, zumal von lymphatischer Leukaemie, sind diese durch ihre Färbung, die vollkommen mit der Protoplasmafärbung der Lymphocyten sich deckt, leicht in ihrem Wesen und ihrer Abkunft erkennbar.

Was die weitere Umbildung des Kernes anbetrifft, so findet man — immerhin ziemlich selten — eine scharfe Einkerbung des Kernes in seinem inneren Rande; die weiteren Schicksale erhellen aus der umstehenden Abbildung (Fig. 3, nach Rieder), aus der ersichtlich ist, dass hier ganz andere Kernformen resultieren als die, welche für die polynucleären Elemente charakteristisch sind.

Für saure und neutrale Farbstoffe besitzt das Protoplasma keine besondere Verwandtschaft, und daher sieht man die kleinen Lymphocyten in Triacid- und Haematoxylin-Präparaten lediglich in der Form schwach gefärbter, anscheinend freier Kerne. Bei grösseren Zellen ist das Protoplasma auch in diesen Präparaten schwach gefärbt erkennbar. Die Reaction des Protoplasma der Lymphocyten erweist sich mit Hülfe der Jodeosinmethode als stark alkalisch. Glycogen enthält dasselbe nicht.

Die Gesamtheit dieser Eigenschaften ergiebt ein völlig charakteristisches Bild der Lymphocyten, das es möglich macht, diese Elemente als solche zu diagnosticieren und von anderen zu trennen, selbst bei Schwankungen in der Grösse. Für gewöhnlich, wie oben betont, sind diese Zellen im Blute des gesunden Erwachsenen durch ihre Kleinheit, die der der roten Blutkörperchen nahesteht, ausgezeichnet. Dagegen findet man schon im Blute der Kinder unter ganz normalen Verhältnissen grössere Formen und bei lymphatischer Leukaemie ganz besonders grosse Formen, die vielfach von nicht geübten Untersuchern verkannt werden. So haben Troje's „Markzellen", die noch immer in der Literatur eine Rolle spielen, absolut nichts mit dem Knochenmark zu thun, sondern sind grosse Lymphocyten, wie auch nach Jahren von A. Fränkel bestätigt worden ist.

Im normalen Blute des Erwachsenen beträgt die Zahl der Lymphocyten etwa 22—25% der farblosen Elemente.

Einseitige Vermehrungen der Lymphocyten kommen vor, sind aber im Verhältnis zu denen der anderen Formen viel seltener und werden zweckmässig mit dem besonderen Namen „Lymphocytose" oder „Lymphaemie" bezeichnet.

2. Streng von den Lymphocyten zu trennen ist die zweite Gruppe: die „Grossen mononucleären Leucocyten“. Es sind dies voluminöse Zellen von der circa zwei- bis dreifachen Grösse der Erythrocyten, die einen grossen ovalen, meist excentrisch gelagerten und schwach färbbaren Kern, dabei ein relativ mächtiges Protoplasma besitzen. Letzteres ist frei von Granulationen, schwach basophil, und zwar im Gegensatz zu dem Lymphocytenprotoplasma schwächer als der Kern. Diese Gruppe ist im normalen Blut nur in geringer Zahl (ungefähr 1% vorhanden. Ihre Trennung von den Lymphocyten ist darin begründet, dass sie in ihrer ganzen Erscheinungsform durchaus von diesem Typus abweichen und Übergänge zwischen beiden nicht zu beobachten sind. Aus welchen blutbildenden Organen diese Zellform stammt, ob aus Milz oder Knochenmark, ist bis jetzt nicht zu entscheiden, wenn auch viele Gründe dafür sprechen, als ihren Ursprungsort ebenfalls das letztere anzusehen.

Diese grossen mononucleären Leucocyten verwandeln sich innerhalb des Blutes zu der folgenden Art:

3. „Die Uebergangsformen“. Es sind dies Gebilde vom Habitus der vorhergehenden, durch grosse Einbuchtungen des Kernes unterschieden, die ihm häufig die Form eines Zwerchsackes verleihen, ferner durch eine etwas grössere Affinität des Kernes zu den Kernfarbstoffen, sowie durch das Auftreten spärlicher neutrophiler Granulationen im Protoplasma. Die Gruppe 2 und 3 zusammen machen etwa 2—4% sämmtlicher weissen Blutkörperchen aus.*)

4. Die (sogenannten) „polynucleären Leucocyten“. Diese entstehen, wie später ausführlich besprochen werden wird, zum kleinen Teil innerhalb der Blutbahn aus der eben geschilderten Nr. 3, der erheblich grössere Teil wandert, fertig im Knochenmark gebildet, in die Blutbahn über. Diese Zellen sind etwas kleiner als Nr. 3 und 2 und durch folgende Besonderheiten ausgezeichnet: zunächst durch eine besonders eigentümliche polymorphe Kernfigur, die den relativ langen und unregelmässig ausgebuchteten und eingeschnürten Kernstab in der Form eines S, Y, E, Z erscheinen lässt. Der völlige Zerfall dieses Kernstabes in drei bis vier kleine, rundliche Einzelkerne kann schon im Leben als ein natürlicher Vorgang sich abspielen: Ehrlich hat ihn zuerst in einem Fall haemorrhagischer Pocken gefunden; häufig findet man ihn in frischen Exsudaten. Früher sah man unter der üblichen Anwendung mancher Reagentien, z. B. Essigsäure, diesen Zerfall des Kernes in mehrere Teile öfter, und deshalb hat Ehrlich auch die eigentlich nicht ganz zutreffende Bezeichnung „poly-

*) Bei Zählung der Blutkörperchen kann man 2 und 3 getrennt oder zu einer Gruppe vereint berechnen.

nucleär“ für diese Zellform gewählt. Da dieser Name nun aber überall aufgenommen ist und Missverständnisse nicht erwartet werden können, ist es wohl besser, ihn beizubehalten. Genauer wäre der Ausdruck „Zellen mit polymorpher Kernfigur“.

Der Kern färbt sich mit allen Kernfarbstoffen sehr stark an; das Protoplasma besitzt eine lebhafte Anziehung für die Mehrzahl der sauren Farbstoffe und ist unverkennbar charakterisiert durch die Anwesenheit einer dichten neutrophilen Granulation. Die Reaction des Protoplasmas ist alkalisch, jedoch in geringerem Maasse als bei den Lymphocyten. In der gewöhnlichen polynucleären Zelle ist kein freies Glycogen vorhanden; jedoch werden bei bestimmten Krankheiten stets Zellen gefunden, die lebhafte Jodreaction geben. Zuerst wurde auf diese Weise das Auftreten glycogenhaltiger Zellen bei Diabetes nachgewiesen. (Ehrlich, Gabritschevsky, Livierato.) Weiterhin wurde Jodreaction der weissen Blutkörperchen beobachtet bei schweren Contusionen und Fracturen, zwei bis drei Tage nach dem Trauma, bei Pneumonieen, bei rapid fortschreitenden Streptococcen- und Staphylococcen-Phlegmonen, nach langdauernden Narkosen (Goldberger und Weiss). Nach der Ansicht von Ehrlich erklärt sich das Auftreten von Glycogen in den Leucocyten dadurch, dass in jeder Zelle das Glycogen zwar nicht als solches enthalten ist, sondern in einer nicht färbbaren Verbindung, die sehr leicht Glycogen abspaltet und dann Jodreaction giebt.*)

Die von Neusser beschriebenen „perinucleären“ grünen Körnchen der polynucleären Zellen können wir nicht als praeformierte Gebilde auffassen (s. S. 28).

Die Zahl der polynucleären Leucocyten im Blute des gesunden Erwachsenen beträgt etwa 70—72% aller weissen (Einhorn).

5. Die eosinophilen Zellen. Diese sind durch eine grobe, kugelige, in den sauren Farbstoffen intensiv färbbare Granulation gekennzeichnet und gleichen im übrigen etwa den polynuclären neutrophilen.

Bei schwächerer Färbung sieht man gelegentlich, dass eine dünne, periphere Schicht des eosinophilen Kornes sich stärker färbt als der Inhalt. Der Kern ist in der Regel nicht so intensiv gefärbt wie in den polynucleären neutrophilen, gleicht ihm aber sonst in seiner ganzen Figuration durchaus. Beide Formen haben auch das Gemeinsame, dass eine erhebliche Contractilität ihre Auswanderung aus den Gefässen und ihren Übertritt in Exsudate und Eiter ermöglicht. Die Grösse der eosinophilen

*) Die Annahme von Czerny, dass die jodempfindlichen Zellen aus Eiterherden einwandern, entbehrt jeder Begründung, und es genügt eine einfache Untersuchung eines frischen entzündlichen Gewebes, um zu zeigen, dass die aus der Blutbahn auswandernden Zellen rasch glycogenhaltig werden.

übertrifft häufig die der neutrophilen gekörnten. Ihre Zahl ist normalerweise etwa 2—4% der weissen.

6. Die Mastzellen. Sie sind, wenn auch äusserst spärlich, in jedem normalen Blut vorhanden; 0·5% der weissen dürfte schon das Maximum ihrer Zahl sein.

Bei ihnen ist eine intensiv basophile Granulation von sehr unregelmässiger Grösse und ungleichmässiger Verteilung hervorzuheben. Die Granulation hat noch die Besonderheit, dass sie in der Mehrzahl der Farbbasen sich nicht im reinen Farbton, sondern metachromatisch färbt, am intensivsten mit Thionin. Die Abweichung von der Nuance der Farbe ist, wie Dr. Morgenrot fand, fast noch stärker bei Anwendung von Kresyl-Violett-R (Extra) (Farbwerke Mühlheim), in welchem sich die Körner fast rein braun färben.

Die Tinctionsfähigkeit der Kerne ist eine sehr geringe, und daher fällt es schwer, ohne schwierigere Färbemethoden ein Urteil über die Kernfigur abzugeben. In Triacidpräparaten ist die Granulation ungefärbt, und die Mastzellen erscheinen in ihnen als helle, polynucleäre, granulationsfreie Zellen.

So viel über die farblosen Zellen im normalen Blute des Erwachsenen.

In pathologischen Fällen treten die bisher erwähnten nicht nur in veränderter Zahl auf, sondern es erscheinen auch einige Formen, die normalerweise überhaupt nicht gefunden werden. Dazu gehören:

1. Mononucleäre Zellen mit neutrophiler Granulation („Myelocyten", Ehrlich). Zumeist sind sie voluminös, mit einem relativ grossen, schwach färbbaren Kern, der häufig ziemlich central gelegen und von dem Protoplasma gleichmässig umgeben ist. Ein durchgreifender Unterschied gegenüber den grossen mononucleären Leucocyten des normalen Blutes besteht darin, dass das Protoplasma mehr weniger zahlreiche neutrophile Granulation aufweist. Ausser den grossen Formen der Myelocyten findet man jedoch auch weit kleinere, fast der Grösse der Erythrocyten sich nähernde; alle Übergänge zwischen diesen beiden Stufen werden ebenfalls angetroffen.

Im Gegensatz zu den polynucleären neutrophil gekörnten Elementen zeigen diese mononucleären auf dem heizbaren Objectionstisch keine amoeboide Beweglichkeit.

Bei der myelogenen Leukaemie bilden sie einen regelmässigen und charakteristischen Befund und kommen hier auch zumeist in grosser Anzahl vor. Reinbach hat sie in einem Fall von Lymphosarkom mit Knochenmarkmetastasen gefunden, A. Lazarus sie in mässiger Anzahl bei einer

schweren posthaemorrhagischen Anaemie vorübergehend auftreten sehen; M. Beck constatierte sie im Blut einer Patientin mit schwerer medicamentöser Quecksilbervergiftung. Ausserdem findet man sie häufig bei Erkrankungen der Kinder, namentlich der Anaemia pseudoleukaemica infantum; K. Elze stellte sie bei einem 15 Monat alten Knaben, der an torpider Scrophulose litt, fest.

Ein besonderes Interesse bietet das Auftreten von Myelocyten bei den Infectionskrankheiten. Nachdem schon Rieder darauf hingewiesen hatte, dass bei acut entzündlichen Leucocytosen Myelocyten erscheinen können, ist neuerdings von C. S. Engel eine eingehende Arbeit über Myelocyten bei Diphtherie erschienen. Engel fand die interessante Thatsache, dass bei diphtheriekranken Kindern sehr häufig Myelocyten im Blut nachweisbar sind, und machte ferner die wichtige Beobachtung, dass ein hoher Myelocytengehalt (3·6—16·4% der weissen Elemente) nur bei schweren Fällen vorkommt und auf eine ungünstige Prognose hinweist. Bei leichten Fällen kommen Myelocyten ebenfalls, wenn auch nicht regelmässig und in weit geringerer Anzahl vor. Neuerdings hat Türk das Vorkommen dieser Gebilde bei Infectionskrankheiten einer sehr genauen und eingehenden Analyse unterzogen, indem er fortlaufend täglich genaue Bilancierungen der weissen Blutkörperchen in einer grossen Zahl von Fällen vornahm. Besonders charakteristisch sind die Resultate, die er bei Pneumonieen erhoben hat, indem Myelocyten zu Anfang der Erkrankung gar nicht oder nur sehr spärlich gesehen werden, um erst zur Zeit der Krisis und unmittelbar nach derselben besonders zahlreich zu werden. In einzelnen Fällen ist die Vermehrung zu diesem Zeitpunkt eine sehr erhebliche, und betrug einmal fast 12% aller neutrophilen Zellen.

2. Mononucleäre eosinophile Zellen („eosinophile Myelocyten"), auf deren Bedeutung zuerst H. F. Müller aufmerksam gemacht hat. Diese stellen das eosinophile Analogon der vorigen Gruppe dar und sind vielfach weit grösser als die polynucleären Eosinophilen; mittlere und kleinere Exemplare findet man oft bei Leukaemie. Die eosinophilen Myelocyten kommen fast regelmässig bei myelogener Leukaemie und bei Anaemia pseudoleukaemica infantum vor. Von diesen beiden Krankheiten abgesehen, findet man sie nur sehr selten; Mendel sah sie z. B. in einem Fall von Myxoedem, Türk ganz vereinzelt in einigen Fällen von Infectionskrankheiten.

3. Kleine neutrophile Pseudolymphocyten. Diese sind ungefähr so gross wie die kleinen Lymphocyten, besitzen einen rundlichen, intensiv gefärbten Kern und eine schmale, von neutrophiler Granulation durchsetzte Protoplasmahülle. Die relativ starke Färbung des Kernes und der geringe Anteil des Protoplasmas am gesamten Zellkörper sichert vor einer Verwechslung mit kleinen Formen von Myelocyten, die überhaupt

zu so geringer Grösse nicht hinabsteigen. Die neutrophilen Pseudolymphocyten sind ausserordentlich selten und stellen Teilungsproducte der polynucleären Zellen dar; sie sind zuerst von Ehrlich bei einem Fall von haemorrhagischen Pocken beschrieben worden. Der Teilungsvorgang spielt sich im Blute so ab, dass zunächst der Kernstab in drei bis vier Einzelkerne und dann die ganze Zelle in eben so viel kleine Fragmente zerfällt. Auch in frischen pleuritischen Exsudaten finden sich diese Zellen. In weiterem Verlauf wird der Kern dieser Zellen frei, und die abgeschnürten Protoplasmaklümpchen werden besonders von der Milzsubstanz aufgenommen. Der freigewordene Kern scheint ebenfalls der Zerstörung anheimzufallen.

Es wäre äusserst wichtig, wenn diese Zellen, die bisher von keiner anderen Seite beschrieben worden sind, grössere Beachtung fänden, denn sie müssen besonders für die Frage der transitorischen Hyperleukocytose von wesentlicher Bedeutung sein, die ja von den einen auf eine Zerstörung von weissen Blutkörperchen, von anderen auf veränderte Localisation der weissen Blutkörperchen bezogen wird.

4. „Reizungsformen." Diese sind zuerst von Türk beschrieben worden und stellen einkernige ungranulierte Zellen dar. Sie besitzen ein verschieden mächtiges, in jedem Fall aber mit der Triacidlösung ausserordentlich intensiv sattbraun sich färbendes Protoplasma und ferner einen runden einfachen, oftmals excentrisch gelagerten, mässig intensiv blaugrün gefärbten Kern, der aber kein deutliches Chromatingerüst darbietet. Die kleinsten Formen stehen zwischen den Lymphocyten und den grossen mononucleären Leucocyten, nähern sich jedoch am meisten in ihrer Grösse und dem ganzen Habitus den erstgenannten. Nach Türk's Untersuchungen finden sich diese Zellen häufig gleichzeitig und unter denselben Bedingungen wie die Myelocyten. Welche Bedeutung ihnen zukommt, lässt sich zur Zeit noch nicht mit Schärfe bestimmen. Möglicherweise stellen sie ein früheres Entwicklungsstadium der kernhaltigen roten Blutkörperchen dar, worauf das intensiv färbbare und homogene Protoplasma hinzudeuten scheint.

Mit der Beschreibung dieser abnormen Formen weisser Blutkörperchen sind keineswegs alle überhaupt vorkommenden erschöpft. Wir sehen hier ganz ab von den Variationen in der Grösse, die besonders häufig die polynucleären und die eosinophilen Zellen betreffen und zu Zwerg- und Riesenformen derselben führen. Denn bei noch so erheblicher Grössendifferenz haben diese Zellen immer noch des Charakteristischen genug, um allemal eine genaue Definition des einzelnen Exemplares zu ermöglichen. Ausserdem findet man aber, besonders in leukaemischem Blut, vereinzelt Zellen von besonders grosser Art, über deren Bedeutung und Zugehörigkeit wir bisher im Unklaren sind.

II. Über die Entstehungsorte der weissen Blutkörperchen.

Für die Auffassung der gesamten Bluthistologie ist es von einschneidender Bedeutung, dass man einen genauen Einblick gewinnt, ob und in welchem Masse die drei Systeme: Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, die mit dem Blut zweifellos in engsten Beziehungen stehen, zur Bildung desselben beitragen.

Der nächstliegende Weg, die Frage experimentell, durch Ausschaltung der betreffenden Organe zu entscheiden, ist leider nur für die Milz gangbar. Wir können daher die Bedeutung von Lymphdrüsen und Knochenmark, deren Ausschaltung in toto nicht möglich ist, lediglich durch anatomische und klinische Untersuchungen zu erkennen uns bemühen. Aber nur durch eine sorgfältige Combination von Tierexperimenten, anatomischen Untersuchungen und insbesondere klinischen Beobachtungen an einem grossen Material ist es möglich, Klarheit über diese und ähnliche höchst schwierige Fragen zu schaffen. Es kann nicht scharf genug betont werden, wie wichtig es ist, dass Jeder, der haematologische Arbeiten leisten will, zunächst sich an der Hand einer grossen Reihe von Untersuchungen allgemeine Erfahrungen sammeln muss, da sonst Irrtümern Thür und Thor geöffnet wird. So ist zum Teil vielfach versucht worden, den Mangel eigener Erfahrungen durch sorgfältige literarische Studien zu ersetzen; auf diese Weise geräth aber die Bluthistologie geradezu in einen circulus vitiosus, für den die neue Phase der Bluthistologie viele Beispiele liefert. Bezeichnend für diese Art zu arbeiten ist es auch, aus den Untersuchungen eines einzigen seltenen Falles sofort die weitgehendsten Schlüsse über die gesamte Pathologie des Blutes zu ziehen. (Beispiel: Troje's Veröffentlichung, der bei dem von ihm beschriebenen Fall nicht den lymphocytischen Charakter der Leukaemie erkannte und daher in der Ansicht, eine myelogene Leukaemie vor sich zu haben, alles, was bis dahin über diese Art festgestellt war, negierte und völlig umkehrte.) Ebenso schwer sind Irrtümer zu vermeiden, wenn man sich ausschliesslich auf Tierversuche ohne die Ergänzung durch klinische Erfahrung beschränkt, wie zahlreiche Arbeiten von Uskoff beweisen. Nicht der Anatom, nicht der Physiologe, sondern nur der Kliniker ist im Stande, Aufschluss über diese Fragen zu geben.

Schon in der Einführung zu diesem Capitel haben wir darauf hingewiesen, dass zur Zeit eine retrograde Bewegung in der Haematologie auffällt, die darauf ausgeht, die weissen Blutzellen sämmtlich als Derivat der Lymphocyten hinzustellen. Wenn wir von diesbezüglichen embryologischen Untersuchungen (Saxer) ganz absehen, so haben sowohl Anatomen, als Physiologen, als auch Kliniker einen ähnlichen Standpunkt eingenommen.

Von den anatomischen Arbeiten heben wir die Gulland's hervor, nach welchem alle Varietäten der Leucocyten nur verschiedene Entwicklungsstadien ein und desselben Elementes sein sollen. Er unterscheidet hyaline, acidophile und basophile Zellen und leitet alle von den Lymphocyten ab. Ähnliche Anschauungen, wenn auch in negativer Form, vertritt Arnold, der sagt, dass eine Unterscheidung der sogenannten Lymphocyten und der polymorphkernigen Leucocyten nach ihrer Provenienz auf Grund der Zellformen und des Verhaltens der Kerne zur Zeit nicht möglich ist. Auch eine Einteilung auf Grund der verschiedenen Granula sei nicht statthaft, weil dieselben Granula in verschiedenen Zellen und verschiedene Granula in derselben Zelle vorkämen. Gulland's und Arnold's Arbeiten berücksichtigen vielfach die differentielle Färbung der Granula; dass wir jedoch für ihre Befunde nicht auf die von ihnen gegebenen Erklärungen angewiesen sind, werden wir bei der speciellen Besprechung der granulierten Zellen und der Granula auseinanderzusetzen haben.

Experimentelle Arbeiten in diesem Bereich der Haematologie hat in neuerer Zeit (seit 1889) besonders Uskoff publiciert. Dieselben haben ihn dazu geführt, in den weissen Blutkörperchen die Entwicklungsreihe einer Zellform zu sehen und hierbei drei Altersstufen zu unterscheiden: 1. „junge Zellen", die unseren Lymphocyten entsprechen; 2. „reife Zellen" (globules mûrs), grosse Zellen mit ziemlich grossem und unregelmässig gestaltetem Kern, die somit wohl unsere grossen mononucleären und Übergangsformen sind; 3. „alte Zellen" (globules vieux), die unsere polynucleären Zellen repräsentiren. Die eosinophilen Zellen fallen demnach vollständig aus dem Rahmen dieser Einteilung.

Von Klinikern hat neuerdings A. Fränkel dieselben Bahnen beschritten und auf Grund seiner später ausführlich zu besprechenden Erfahrungen bei der acuten Leukaemie der Uskoff'schen Lehre sich angeschlossen, dass die Lymphocyten als junge Zellen und Vorstufen der anderen Leucocyten anzusehen sind. Nur wenige Autoren (z. B. C. S. Engel, Ribbert) haben gegen diese Vermischung aller Zellformen des Blutes Einspruch erhoben und an der alten Ehrlich'schen Einteilung festgehalten. Da jedoch in so zahlreichen Arbeiten im Bereich der verschiedenen medicinischen Disciplinen die nahe Verwandtschaft auf das eindringlichste gelehrt wird, seien hier die Gründe, die für die scharfe Trennung der Lymphocyten von der Knochenmarkgruppe sprechen, kurz zusammengefasst und die grosse Bedeutung, welche diese scheinbar rein theoretischen Fragen für die klinische Beobachtung haben, hervorgehoben. Die wichtigsten Aufschlüsse über diesen Punkt werden wir erhalten, wenn wir den Anteil, den die verschiedenen Provinzen des haematopoëtischen Systems an der Bildung des Blutes, speciell der farblosen Elemente, haben, etwas genauer besprechen.

a) Die Milz.

Die Frage, ob die **Milz** weisse Blutkörperchen erzeuge, spielt schon seit den ersten Zeiten der Haematologie eine grosse Rolle.

Die Beteiligung der Milz an der Bildung der weissen Blutkörperchen suchte man anfänglich durch Zählung der weissen Blutkörperchen in den zu- und abführenden Gefässen der Milz zu ergründen und wollte sogar aus einer Vermehrung in der Vene gegenüber der Arterie die blutbildenden Fähigkeiten der Milz schon bewiesen haben. Aber die Resultate dieser Zählungen sind sehr schwankende; den Untersuchern, die eine Vermehrung in der Vene fanden, stehen ebenso gewichtige entgegen, und nach den heutigen Erfahrungen wird man diesen so groben Untersuchungsmethoden überhaupt keinen Wert beimessen wollen.

Aus den späteren Untersuchungen ist als sichere Thatsache hervorzuheben, dass nach Exstirpation der Milz eine Vergrösserung verschiedener Lymphdrüsen sich ausbildet, während die Veränderungen der Schilddrüse, die von manchen beobachtet wurden, nicht als constant bezeichnet werden können.

Ferner sind hier Blutuntersuchungen zu erwähnen, die Mosler, Robin, Winogradow, Zesas u. a. bei entmilzten Tieren und Menschen angestellt haben und die eine nach längerer Zeit sich einstellende Leucocytose bereits nachwiesen. Ausführliche Untersuchungen hat im Jahre 1888 Prof. Kurloff in Ehrlich's Laboratorium angestellt und das Verhalten des Blutes nach Milzexstirpation sorgfältig studiert. Da die Arbeit von Prof. Kurloff bisher nur russisch erschienen ist, seien ihre wichtigen Resultate hier ausführlicher dargestellt. Kurloff benutzte zu seinen Versuchen das Meerschweinchen, weil dieses durch eine ganz einzig dastehende Eigenart des Blutes sich ganz besonders hierzu eignet.

Um die wichtigen Untersuchungen und Ergebnisse systematisch darstellen zu können, ist es unerlässlich, die normale Histologie des Meerschweinchenblutes nach Kurloff kurz zu skizzieren.

Im Blute des gesunden Meerschweinchens finden sich folgende Elemente.

I. Körnchenführende Zellen.

1. Polynucleäre mit pseudoeosinophiler Granulation. Diese Granulation, die von Ehrlich schon früher beim Kaninchen gefunden worden ist, ist leicht von der wahren eosinophilen zu unterscheiden, da sie viel feiner ist und in Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemischen sich ganz anders färbt. Einen principiellen Unterschied dieser beiden Zellformen haben wir darin zu sehen, dass nach Kurloff diese Körnelung von säurehaltigen Lösungen äusserst leicht gelöst wird, während sie in alkalischen bestehen bleibt; wohl ein Hinweis darauf, dass die Granulation aus einem schwer löslichen basischen Körper besteht, der mit Säuren lösliche Salze bildet. Die wahre eosinophile Körnelung bleibt hingegen unter solchen Versuchsbedingungen völlig unverändert.

Diese pseudoeosinophilen, polynucleären Zellen entsprechen in ihrer Function den neutrophilen polynucleären des Menschen; ihre Zahl beträgt 40—50% aller weissen Zellen. Als die Ursprungsstätte dieser Zellart ist das rote Knochenmark anzusehen, das ausserordentlich zahlreiche pseudoeosinophile Zellen birgt, und zwar findet man in ihm alle Übergänge von mononucleären Körnchen führenden Zellen bis zu den ausgebildeten polynucleären.

2. Die typischen eosinophilen Leukocyten, die völlig den beim Menschen gefundenen entsprechen und etwa 1% der Menge der weissen betragen.

3. Die von Kurloff so bezeichneten „nigrosinophilen Zellen"; diese entsprechen in ihrer allgemeinen Erscheinung, in der Grösse der Zelle und der Granulation vollkommen der eosinophilen Zelle. Ein Unterschied wird nur durch eine chemische Differenz der Körnung herbeigeführt, indem diese in dem Aurantia-Eosin-Nigrosin-Gemisch sich im Tone des Nigrosin färben, während die eosinophilen Zellen rot werden. Auch im Triacidpräparat zeigen die beiden Körnelungen stets verschiedene Nuancierungen, indem die nigrosinophilen Zellen sich in einem mehr schwärzlichen Farbenton tingieren.

II. Körnchenfreie Zellen.

α) Zellen mit Vacuolen.

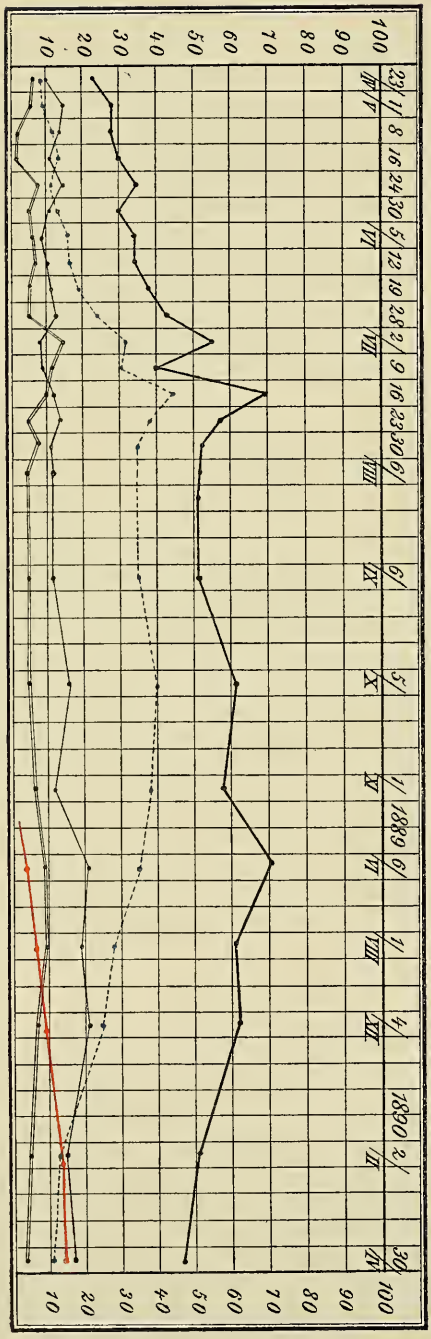
Hier finden wir eine ganz besondere, für das Meerschweinchenblut charakteristische Zellgruppe, die im Blute die Umwandlung von grossen mononucleären zu Uebergangsformen und polynucleären zeigen, sich aber, wie betont, durch den Mangel jeglicher Granulation auszeichnen. Dafür finden wir in diesen Zellen im Protoplasma ein rundliches, kernähnliches Gebilde, das sich auch mit Kernfarbstoffen anfärbt und möglicher Weise in das Gebiet des Nebenkernes zu rechnen ist. Wir haben den Eindruck erhalten, dass es sich hier um eine Vacuole handelt, die mit Secretstoff der Zellen ausgefüllt ist. An einer grösseren Serie von Präparaten kann man über die Entwicklung und das Schicksal dieser Gebilde einigen Aufschluss erhalten. Zunächst erscheinen sie als einzelne mit dem Zellkern in keinem Zusammenhang stehende punktförmige Kerne im Protoplasma; allmählich vergrössern sie sich und gewinnen einen bedeutenden Umfang. Wenn sie etwa die Grösse des Zellkernes erreicht haben, scheinen sie, beziehungsweise ihr Inhalt, die Protoplasmahülle der Zelle zu durchbrechen und die Zelle zu verlassen.

Die Anzahl dieser vacuolenhaltigen Zellen ist 15—20% der farblosen Blutkörperchen.

β) Typische Lymphocyten.

deren Habitus völlig dem der oben geschilderten menschlichen Lymphocyten entspricht und die 30—35% der Gesammtmenge der Leucocyten ausmachen.

Kurloff hat nun in äusserst sorgfältigen und mühseligen Untersuchungen die Gesammtzahlen der Leucocyten und dann durch die Procentzahlen auch die absolute Menge der pseudoeosinophilen, neutrophilen, der eosinophilen und der Gruppe der vacuolenhaltigen Zellen, sowie der Lymphocyten bestimmt und konnte so zahlenmässig beweisen, dass in uncomplicierten Fällen von Entmilzung, bei denen entzündliche, mit einer Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Körperchen einhergehende Processe vermieden sind, im Laufe der Zeit eine einseitige, allmählich ansteigende Vermehrung der Lymphocyten aufs Doppelte und Dreifache ergeben, während die Menge aller anderen Elemente vollkommen unverändert bleibt.



Curve zu Versuch I (cf. Tabelle I, S. 60. In die Curve sind die Zahlen der Vergleichsflächen eingetragen).

Die dicke Linie bedeutet die Zahl der Leucocyten im allgemeinen.
Die dünne Linie — die Zahl der kernhaltigen, eigentlich pseudoeosinophilen Zellen.
Die blaue Linie bedeutet die Lymphocyten.
Die doppelte Linie — die grossen mononucleären Zellen.
Die rote Linie — die eosinophilen Zellen.

Kurloff stellte seine Zählungen in folgender Weise an: Er bestimmte zunächst an einer grossen Anzahl von Zellen (500 bis 1000) das gegenseitige Verhältnis der einzelnen weissen Blutkörperchen zu einander. Eine derartige Zählung gibt aber gar keinen Aufschluss darüber, ob die eine oder andere Zellform eine absolute Vermehrung, beziehungsweise Verminderung erfahren hat. Es kann z. B. eine Herabsetzung des Procentgehaltes der Lymphzellen durch zwei ganz verschiedene Factoren bedingt sein: 1. durch eine verminderte Production von Lymphocyten, 2. durch einen erhöhten Import polynucleärer Gebilde, der naturgemäss die relative Zahl der Lymphocyten herunterdrückt. Es war also ein dringendes Bedürfnis nach einer Untersuchungsmethode vorhanden, welche Veränderungen der absoluten Zahl der einzelnen Formen von Leucocyten anzeigt. Kurloff bediente sich hiezu des „Vergleichsfeldes“; d. h. er zählte mit Hilfe eines verschiebbaren Objecttisches die auf eine bestimmte Fläche des Bluttrockenpräparates

(0·22 mm^2) fallenden einzelnen Formen. Dieses Verfahren liefert sehr genaue Resultate, wenn für dasselbe nur tadellos ausgeführte gleichmässig ausgebreitete Präparate benützt werden. Folgende Zahlen (aus Versuch II) mögen die Art und das Resultat dieser Methode veranschaulichen:

Am 12. April gezählt:	52%	pseudocos.,	10%	Lymphocyten
„ 2. Sept. (ein Monat nach der Operation)	22%	„	58%	„

Mit Hilfe der Vergleichsfläche wurden diese Zahlen durch folgende Durchschnittswerte ergänzt. Es fanden sich auf der Vergleichsfläche:

12. April	38	weisse Blutk., davon	19·8	pseudocos.,	10·6	Lymphocyten
2. Sept.	81	„ „ „	18·0	„	46·9	„

Aus diesem Beispiel geht unzweideutig hervor, dass die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen sich ungefähr verdoppelt hatte, dass aber bei dieser Vermehrung ausschliesslich die Lymphocyten beteiligt waren, und die pseudoeosinophilen Zellen nicht die mindeste Zunahme erfahren hatten.

Die Resultate, welche Kurloff mit Hilfe dieser Methode bei entmilzten Tieren erzielt hat, mögen in einem seiner Originalversuche und der zugehörigen Curve und Tabelle veranschaulicht werden.

Versuch I. Junges weibliches Tier, Gewicht 234 *gr*. Zahl der rothen Blutkörperchen in einem Cubikcentimeter Blut vor der Operation 5,780.000, Zahl der weissen 10.700. Am 19. April 1888 wurde die Milz exstirpiert, die Wunde heilte per primam. Die Ergebnisse der weiteren Blutuntersuchungen finden sich in der folgenden Tabelle (Tabelle I).

Aus der Tabelle und Curve kann man sich überzeugen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in den ersten sieben Monaten auf der Vergleichsfläche des Präparates sich mehr als verdoppelt hat, und dass diese Vermehrung ganz und gar von der Überfüllung des Blutes mit Lymphocyten abhängig war, da die kernhaltigen oder Knochenmarkselemente und die grossen mononucleären Zellen während der ganzen Zeit fast auf derselben Höhe blieben. Etwas anders verhalten sich die Veränderungen der procentualen Verhältnisse. Letztere steigen für die Lymphocyten nur von 35 auf 66%, während sie für die übrigen deutlich fallen: für die kernhaltigen von 44% auf 22% und für die grossen mononucleären von 18 auf 9%. Erst im Laufe des zweiten Jahres tritt eine sehr erhebliche relative und absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen ein; die Werte steigen allmählich von circa 1·0% auf 28·9%, beziehungsweise von 0·5 der Vergleichsfläche auf 13·9. Die letzte Blutuntersuchung wurde bei diesem Tiere am 30. April 1890 angestellt, d. h. zwei Jahre nach Entfernung der Milz. Das Tier ist völlig gesund, warf vier gesunde Junge von einem entmilzten Vater erzeugt — die Jungen haben eine völlig normale Milz, das Blut derselben weist ebenfalls keine Abnormitäten auf.

Tabelle I.

Datum	Leukocyten		Pseudo-eosinophile Zellen		Lympho-cyten		Grosse mono-nucleäre Zellen		Eosinophile Zellen		Nigrosino-phile Zellen	
	gezählt	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche
1888												
19. April.	500	—	44·7	—	35·4	—	18·4	—	1·1	—	0·5	—
23.	990	24	40·4	9·7	35·6	8·5	21·6	5·2	1·9	0·4	0·4	0·09
1. Mai.	858	28	47·0	13·6	32·6	9·1	18·0	5·0	0·9	0·2	0·3	0·08
8.	934	28	45·2	12·6	40·3	11·3	14·3	4·0	0·6	0·2	0·4	0·1
16.	1122	30	38·4	11·5	47·7	14·3	10·3	3·1	3·3	0·9	0·2	0·06
24.	1722	35	40·1	14·0	35·0	12·2	23·6	8·3	1·0	0·3	0·1	0·03
30.	900	30	36·6	10·9	44·4	13·3	18·4	5·5	0·1	0·03	0·3	0·09
5. Juni.	825	33	28·4	9·4	49·3	16·2	20·0	6·6	1·7	0·6	0·4	0·1
12.	1314	33	28·0	9·3	49·0	16·2	20·0	6·6	2·2	0·7	0·8	0·3
19.	917	37	32·4	11·9	52·3	19·3	14·5	5·4	0·6	0·3	0·2	0·07
28.	802	42	30·5	12·8	56·4	23·7	11·7	4·9	0·7	0·3	0·4	0·2
2. Juli.	1062	56	16·5	9·2	57·1	31·9	25·6	10·3	1·2	0·7	1·2	0·7
9.	1245	51	17·6	8·9	59·1	30·1	21·8	11·1	0·8	0·4	0·8	0·4
16.	974	69	17·5	12·0	66·4	45·8	15·7	10·8	0·2	0·1	0·2	0·1
23.	1156	58	21·7	12·6	67·2	38·9	9·5	5·5	1·5	0·9	0·2	0·1
30.	802	54	20·2	10·7	65·4	34·6	12·8	6·8	1·4	0·7	—	—
6. Aug.	910	52	21·7	11·3	67·3	34·9	9·7	4·9	1·0	0·5	0·3	0·2
6. Sept.	815	51	23·0	11·7	65·8	33·5	9·8	4·9	0·9	0·5	0·4	0·2
5. Oct.	625	62	26·4	16·3	64·4	39·9	8·5	5·2	0·6	0·4	—	—
4. Nov.	800	58	22·5	13·0	66·4	38·5	9·6	7·3	0·9	0·5	0·5	0·2
1889												
10. April.	700	—	29·8	—	53·3	—	14·8	—	1·2	—	0·6	—
6. Juni.	900	71	28·2	20·0	50·1	35·6	12·9	9·1	8·2	5·8	0·6	0·4
1. Aug.	670	62	30·6	18·9	44·2	27·4	15·2	9·4	9 6	5·9	0·4	0·2
4. Dec.	731	63	36·0	22·0	38·3	24·1	11·3	7·1	13·8	8·7	0·6	0·4
1890												
2. Febr.	622	51	32·3	16·5	30·1	15·3	11·1	5·6	26·0	13·2	0·5	0·2
30. April.	500	48	36·5	17·5	24·5	11·7	9·4	4·5	28·9	13·9	0·6	0·3

Dass es sich bei diesem Versuch Nr. 1 nicht etwa um eine abnorme Erscheinung bei einem einzelnen Tier handelt, mögen die Resultate weiterer Versuche beweisen, die wir hier kurz in Tabellenform wiedergeben.

Nr. der Versuche	Anzahl der weissen Blutkörperchen		
	vor Ausschaltung der Milz	Am Schlusse des ersten Jahres	Am Schlusse des zweiten Jahres
1	10.700	14.200	18.000
2	12.000	27.600	32.000
4	15.000	19.200	19.000
Durchschnitt	12.600	20.333	23.300

Indem Kurloff weiterhin das Procentverhältnis der einzelnen Arten der weissen Blutkörperchen feststellte, erhielt er folgendes Resultat:

Nr. der Versuche	Vor der Operation				Am Schlusse des ersten Jahres				Am Schlusse des zweiten Jahres			
	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile
1	4782	3788	1969	117	4232	7568	2101	170	6570	4410	1692	5202
2	6276	3360	2244	72	5464	16615	2980	2539	5824	20861	2688	2240
4	6715	5250	2595	450	6568	10041	3686	96	7108	3009	2138	7543

Aus diesen Untersuchungen entnehmen wir also Folgendes:

1. Für das Meerschweinchen ist die Milz kein unumgänglich lebenswichtiges Organ, da die Thiere die Splenectomie ohne weiteres ertragen, sich weiter normal entwickeln und auch an Gewicht gut zunehmen.

2. Der nach der Operation sich entwickelnden Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen entspricht eine Lymphocytose, die im Verlaufe des ersten Jahres nach der Operation so constant auftritt, dass sie als charakteristisches Merkmal für das Fehlen der Milz gelten kann. Diese Vermehrung kann das Doppelte desselben und mehr betragen. Wir müssen daraus annehmen, dass der Ausfall der Milzfunction vom Lymphdrüsensystem gedeckt wird. Diese Periode der Lymphaemie kann wohl bei einigen Thieren ausnahmsweise durch Jahre persistieren; bei der Mehrzahl jedoch geht sie schon im Laufe des ersten Jahres zurück, ja es können sogar nun geringere Mengen von Lymphocyten als normal produciert werden.

3. Im Gegensatz hiezu zeigen die Knochenmarkzellen, die polynucleären pseudoeosinophilen Zellen im Laufe des ersten Jahres nicht die mindeste Schwankung. Berücksichtigt man, dass diese normalerweise

sich ausschliesslich im Knochenmark vorfinden, und dass die Entzündung bei entmilzten Tieren genau wie bei normalen mit einer acuten pseudoeosinophilen Hyperleucocytose einhergeht, so muss man zugeben, dass die Production und Function dieser Zellart ganz unabhängig von der Milz sind und demnach an ihrer myelogenen Natur nicht zu zweifeln ist.

4. Besonders wichtig ist, dass die Gruppe der sogenannten mononucleären und der mit ihnen zusammenhängenden Leucocyten keine deutliche Vermehrung erfährt. Da normalerweise diese Zellen sowohl in der Milz als im Knochenmark vorkommen, werden wir annehmen müssen, dass das Knochenmark auch in der Norm die Hauptmasse derselben ins Blut wirft, und dass daher der Ausfall des Milzanteiles leicht durch wenig erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes gedeckt werden kann. Wäre die Milzquote eine bedeutende, so müsste nach allgemeinen biologischen Erfahrungen sogar eine Überproduction der betreffenden Zellart im vicariierenden Organ eintreten.

5. Höchst interessant ist die Vermehrung der eosinophilen Zellen, die constant im zweiten Jahre nach der Operation auftritt und zu einer ganz kolossalen Erhöhung ihrer absoluten und relativen Zahlen führt. Der Procentgehalt stieg einmal bis zu 34·6%, und ihre absolute Menge betrug am Ende des zweiten Jahres durchschnittlich das 30—50fache der Anfangszahl (s. Tabelle).

Aus Kurloff's Untersuchungen geht also hervor, dass die Milz des Meerschweinchens eine ganz unbedeutende Rolle bei der Bildung der weissen Blutkörperchen spielt, und dass nach Splenectomie compensatorische Functionen im ersten Jahre nur seitens der Lymphdrüsen eintreten; im zweiten Jahre findet sich dann eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Besonders hervorzuheben ist noch einmal, dass die Milz gar nichts mit der Bildung der pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die das Analogon der polynucleären neutrophilen des Menschen sind, zu thun hat. — — —

Wie verhalten sich nun zu diesen Kurloff'schen Beobachtungen, die man ja als Eigentümlichkeiten der betreffenden Tierart auffassen kann, die Beobachtungen am Menschen?

Völlig analoges Material gewähren Fälle, wo bei gesunden Leuten infolge eines Traumas die Splenectomie notwendig geworden ist. Leider ist das diesbezügliche Material äusserst selten, aber es wäre von allergrösstem Wert, wenn bei einem derartigen Fall systematisch durch Jahre hindurch die Blutveränderungen studiert würden. Wir haben selbst bei zwei Patienten unmittelbar nach der Operation unsere Untersuchungen begonnen, aber nicht fortführen können, weil schon innerhalb der ersten Woche nach der Exstirpation der exitus letalis eintrat. Bis jetzt sind

im Ganzen nur sieben Fälle von Milzruptur mit nachfolgender Splenectomie veröffentlicht, wie aus der Zusammenstellung von v. Beck hervorgeht. Von diesen sieben Fällen sind nur zwei, und zwar einer von Riegner (Breslau), der andere von v. Beck (Karlsruhe) zur Genesung gelangt. Durch die Liebenswürdigkeit der genannten Herren war es uns möglich, selbst Präparate von den beiden betreffenden Patienten zu untersuchen.

Der Fall von v. Beck wurde am 15. Juni 1897 operiert. Wir erhielten ein Bluttrockenpräparat ungefähr 6 Monate post operationem. Die Untersuchung desselben, bei der aus äusseren Gründen eine genaue zahlengemässe Analyse nicht vorgenommen werden konnte, ergab eine erhebliche Lymphaemie; die Lymphocyten gehörten in überwiegender Anzahl den grösseren Formen an; die Eosinophilen waren sicher nicht vermehrt. Es wird uns hoffentlich möglich sein, das Schicksal dieses Falles weiter zu verfolgen.

Von dem zweiten Fall (G.), am 17. Mai 1892 von S.-R. Dr. Riegner in Breslau wegen Trauma operiert und später beschrieben, haben wir Zählungen an älteren und frischen Präparaten gemacht. Bemerkenswert ist, dass dieser Fall nicht uncompliciert ist, da wegen einer Gangrän eine Amputation des Oberschenkels kurze Zeit nach der Splenectomie gemacht worden war.

Wir fanden folgende Zahlen:

Präparate vom	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre
12. Juni 1892	81·9%	15·9%	1·3%	—
11. October 1892	80·0%	13·7%	4·0%	1·7%
September 1897	56·8%	33·1%	3·5%	1·5%

Es ist sehr zu bedauern, dass uns Trockenpräparate nur aus dem Beginn und dem Ende der fünfjährigen Beobachtungsperiode zur Verfügung standen. Es scheint nach Riegner's Mitteilung, als ob in diesem Falle die Lymphocytose einen Monat nach der Operation eingesetzt und sehr lange angedauert hat, ähnlich wie dies Kurloff bei einigen Tierversuchen gefunden hat. So wenig eine Vermehrung der polynucleären Zellen im Sinne einer Abnormität zu bedeuten hat, so beachtenswert ist jede Vermehrung der Lymphocyten, die in diesem Falle nach Ablauf des fünften Jahres nachweisbar war. Die eosinophilen Zellen bewegten sich zu dieser Periode an der oberen Grenze des Normalen. Es ist nach allen Erfahrungen wahrscheinlich, dass ihre Zahl in der Zwischenzeit eine intercurrente Erhöhung erfahren hatte.

Häufiger sind diejenigen Fälle, bei denen eine Splenectomie wegen Erkrankungen der Milz vergenommen worden ist. Unter diesen lassen von vornherein die Milzcysten die reinsten Resultate erwarten, weil häufig die

von der Cystenbildung nicht betroffene Milzpartie ganz normale Structur zeigt und demgemäss auch physiologische Functionstüchtigkeit besitzt. Dagegen kann die Ectomie chronischer Milztumoren insofern für den Blutbefund belanglos bleiben, als durch die pathologischen Veränderungen die Function der Milz schon lange vorher ausgeschaltet gewesen sein kann.

Von den hierzu gehörigen Fällen ist an erster Stelle der bekannte und so sorgfältig beobachtete Fall von B. Credé zu erwähnen. Bei einem 44 Jahre alten Manne wurde wegen einer grossen Milzcyste die Milz exstirpiert. Nach der Operation entwickelte sich innerhalb zweier Monate eine geradezu leukämische Beschaffenheit des Blutes, die ausschliesslich durch die Vermehrung der Lymphocyten bedingt war, wie aus Credé's Angaben und der dem Aufsatz beigefügten Tafel hervorgeht. Ferner ist bemerkenswert, dass vier Wochen nach der Operation eine schmerzhafte teigige Schwellung der ganzen Schilddrüse eintrat, welche in Schwankungen fast vier Monate bestand. Dieselbe bildete sich bis auf einen geringen Rest gleichzeitig mit der allgemeinen Wiederherstellung des Patienten zurück. Wir bemerken noch, dass die Schwellung der Thyreoidea, die zweifellos im engsten Zusammenhange mit der Splenectomie steht und das höchste Interesse erheischt, doch nicht eine ganz regelmässige Begleiterscheinung dieser Operation ist, wie sie denn z. B. in dem Fall von v. Beck nicht eingetreten ist.

Die neuesten Arbeiten über Exstirpation bei Milzerkrankungen rühren von Hartmann und Vaquez her. Aus den Untersuchungen dieser Autoren hat sich Folgendes ergeben: 1. Eine leichte postoperative Vermehrung der roten Blutkörperchen und eine echte acute Hyperleucocytose gehen rasch vorüber. 2. Der Haemoglobingehalt sinkt anfänglich, stellt sich jedoch langsam wieder her. 3. Nach 4—8 Wochen stellt sich eine Lymphocytose ein von wechselnder Dauer. 4. Sehr spät erst, nach vielen Monaten, zeigt sich eine mässige Eosinophilie.

Wir selbst haben drei einschlägige Fälle untersuchen können.

Der erste betraf eine Patientin, die wir durch das Entgegenkommen des Herrn Oberarztes Dr. A. Neumann selbst untersuchen konnten. Derselben (Frau St.), war die Milz von E. Hahn wegen eines Echinococcus am 5. Februar 1895 herausgenommen worden. Man kann wohl annehmen, dass schon vor der Operation die Milz nicht mehr normal functioniert hat. Am 2. September 1897 fanden wir folgende Zahlenverhältnisse:

Polynucleäre neutrophile	76·5%
Lymphocyten	18·4%
Eosinophile	3·4%
Grosse Mononucleäre	1·1%
Mastzellen	0·4%

Also ein fast normaler Befund. In Betracht ist dabei zu ziehen, dass z. Z. eine beginnende Phthisis pulmonum besteht, auf deren Rechnung wohl eine rela-

tive Vermehrung der polynucleären Elemente gesetzt werden muss, ohne welche die Procentzahlen der Lymphocyten und Eosinophilen vielleicht höher ausgefallen wären.

Die Kenntnis zweier anderer Fälle verdanken wir der Güte des Herrn Professor Dr. Jonnescu in Bukarest. Der eine Fall betraf einen Mann von ungefähr 40 Jahren, bei dem die Milzexstirpation wegen Megalosplenie am 27. September 1897 vorgenommen wurde. Heilung per primam. Die weissen Blutkörperchen waren andauernd vermehrt. Das Verhältniss der weissen zu den roten 1 : 120 bis 1 : 130, die Zahl der roten durchschnittlich 3,000.000. Unsere eigene Blutuntersuchung aus Präparaten, die etwa zwei Monate nach der Operation gewonnen waren, zeigte uns eine ganz entschiedene Lymphaemie, und zwar ebenfalls ein Vorwiegen der grösseren Lymphzellen; die eosinophilen und Mastzellen waren deutlich vermehrt. Genauere Zahlenangaben hierüber wollen wir nicht machen, weil die uns übersandten Präparate nicht genügend gleichmässig ausgestrichen waren.

Von dem zweiten Fall, der ebenfalls wegen Megalosplenie operiert worden ist, bekamen wir leider nur stark beschädigte Präparate in die Hand. Immerhin liess sich soviel mit Sicherheit feststellen, dass keine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten bestand. Dagegen waren die eosinophilen deutlich, die Mastzellen in geringerem Masse vermehrt. Es ist wahrscheinlich, dass die Vermehrung der beiden letzten Zellarten nicht eine Folge der Milzexstirpation als solcher ist, sondern eher der Ausdruck der reactiven Veränderungen, die durch den Ausfall der Milzfunction schon vor der Operation angeregt worden waren.

Solche Fälle von Splenectomie bilden für unsere Untersuchungen den Übergang zu den chronischen Erkrankungen der Milz. Hier ist die Beurteilung sehr schwierig, da man nie weiss, wie weit bei den meist chronischen Erkrankungen durch das Allgemeinleiden die einzelnen Organsysteme in ihrer Function geschädigt oder beeinflusst sind. Eine Vermehrung der Lymphocyten würde, falls Lymphdrüsenerkrankungen auszuschliessen sind, auf functionelle Ausschaltung der Milz bezogen werden dürfen.

Finden wir dagegen bei chronischen Milztumoren eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, so wird man diese auf die Kurloff'sche secundäre Reaction des Knochenmarkes zu beziehen haben. Solche Fälle finden sich in der Literatur mehrfach; z. B. führen Müller und Rieder drei Fälle von Tumor lienis an, die durch Lues congenita, Cirrhosis hepatis, Neoplasma der Schädelhöhle bedingt waren, und bei denen die Werte der Eosinophilen 12·3%, 7·0%, 6·5% betrugen, während in drei Fällen von acutem Milztumor bei Typhus abdominalis die Zahlen von 0·31% bis maximal 0·82% gefunden wurden. Diese Autoren haben schon in der erwähnten Arbeit die Frage aufgeworfen, „ob die Vermehrung der eosinophilen Zellen mit dem Milztumor in Beziehung stände oder mit einer Beteiligung des Knochenmarkes, etwa gesteigerten Function desselben, infolge Vicariierens für die mehr oder weniger an der Blutbildung ausgeschaltete Milz, nachdem Ehrlich entschieden die Behauptung aufgestellt hatte, die wahr-

scheinliche Bildungsstätte der eosinophilen Zellen sei das Knochenmark".

Nach dem Angeführten dürfte nunmehr kein Zweifel übrig bleiben, dass die Frage ganz in Ehrlich's Sinne zur Entscheidung gekommen ist.

Welches sind nun aber die physiologischen Functionen der Milz, wenn sie auch für die Erhaltung des Lebens entbehrlich sind? Wir haben ihre Hauptaufgabe wohl darin zu sehen, dass sie zum grossen Teil die innerhalb der Blutbahn zerfallenden Fragmente der roten und der weissen Blutkörperchen in sich aufnimmt, so dass das wertvolle Material nicht ganz dem Organismus verloren geht. So hat Ponfick nachgewiesen, dass sie bei Zerstörung der roten Blutkörperchen einen Teil der „Schatten" aufnimmt, und deshalb den Milztumor als spodogenen Milztumor (σπόδος, Trümmer) bezeichnet. Einen entsprechenden Nachweis hat Ehrlich für die Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen erbracht und nachgewiesen, dass der Milztumor, der bei vielen Infectionskrankheiten und bei Phosphorvergiftung entsteht, zum grossen Teil dadurch bedingt ist, dass die Trümmer des neutrophilen Protoplasmas vom Milzparenchym aufgenommen werden.

Die Frage über die Beziehungen der Milz zur Neubildung der roten Blutkörperchen gehört zu den Aufgaben der vergleichenden Anatomie. Die Erfahrungen, die in dieser Hinsicht bei der einen Tierart gemacht worden sind, dürfen durchaus nicht für andere Geltung beanspruchen. Bei den niederen Wirbeltieren, wie bei Fischen, Fröschen, Schildkröten, auch noch bei den Vögeln, ist die blutbildende Fähigkeit der Milz ausgesprochen und von grosser Bedeutung. Bei den Säugetieren dagegen ist dies teils gar nicht, teils nur in sehr geringem Massstabe zu erweisen. In relativ grosser Menge sehen wir kernhaltige rote Blutkörperchen in der Milz normaler Mäuse; spärlicher und oft nur bei genauerer Untersuchung sind sie in der von Kaninchen zu finden. Beim Hunde treten sie nur dann auf, wenn durch Aderlässe eine Anaemie herbeigeführt worden ist, physiologisch fehlen sie. In der menschlichen Milz sind aber weder in der Norm, noch bei Fällen schwerer Anaemie, sondern ausschliesslich bei leukaemischen Erkrankungen kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden. Auch U. Gabbi in seiner jüngst erschienenen Arbeit über die haemolytische Function der Milz hebt den Unterschied zwischen den verschiedenen Tierclassen hervor. Beim Meerschweinchen fand er den Charakter der Milz als Einschmelzungsorgan für die roten Blutkörperchen sehr ausgeprägt, beim Kaninchen nur angedeutet. Bei entmilzten Meerschweinchen stieg dementsprechend die Zahl der roten Blutkörperchen um durchschnittlich 377.000 im mm^3, der Haemoglobingehalt um 8·2%; nach der Splenectomie der Kaninchen blieben diese Werterhöhungen aus.

Fassen wir aus den voranstehenden Auseinandersetzungen das Ergebnis kurz zusammen, so müssen wir sagen, dass die Bedeutung der Milz für die Production der weissen Blutkörperchen keineswegs erheblich sein kann, und dass, wenn wirklich Zellen von ihr produciert werden, dies körnchenfreie sein müssen. Die Milz steht somit in ihrer Function in engerer Beziehung zum Lymphdrüsensystem, als zum Knochenmark. Sicherlich hat die Milz zu der gewöhnlichen Leucocytose nicht die geringste Beziehung*).

β) Die Lymphdrüsen.

Da es unmöglich ist, experimentell sämtliche Lymphdrüsen von der Beteiligung an der Blutbildung auszuschalten, sind wir fast ganz auf klinische und anatomische Untersuchungen angewiesen, um uns über diese Frage Aufschluss zu suchen.

Dass die Lymphocyten des Blutes vollkommen mit denen der Lymphdrüsen, beziehungsweise des sonstigen lymphatischen Apparates identisch sind, und zwar sowohl die kleinen als die grösseren Zellformen, ist seit Virchow's Aufstellung des Lymphocytenbegriffes unbestritten und geht für jedermann aus der vollkommenen Übereinstimmung im allgemeinen morphologischen Charakter, in den färberischen Eigenschaften des Protoplasmas und des Kernes und der Abwesenheit von Granulationen hervor.

Dafür, dass die Lymphocyten des Blutes nun auch wirklich dem lymphatischen Apparat entstammen, sprechen reichliche klinische Erfahrungen. Ehrlich hat schon früher darauf aufmerksam gemacht, dass dann, wenn ausgedehnte Partieen des Lymphdrüsensystems durch Neubildungen und ähnliches ausgeschaltet sind, die Zahl der Lymphocyten ganz erheblich vermindert sein kann. Diese Erfahrungen sind seitdem von verschiedenen Autoren bestätigt worden. Z. B. beschreibt Reinbach mehrere Fälle maligner Tumoren, besonders von Sarcomen, in denen der Procentgehalt der Lymphocyten, der normal ca. 25% beträgt, ganz erheblich herabgesetzt war; in einem Falle von Lymphosarcoma colli machten

*) C. S. Engel hat jüngst vorgeschlagen, analog der klinischen Aufstellung einer lienalen Leukaemie, die acute Leucocytose als „lienale Leucocytose" zu bezeichnen. Diese Benennung wäre doch nur angebracht, wenn in der That die polynucleären Zellen der Milz entstammten, eine Annahme, welcher Engel selbst nicht einmal zu folgen scheint, da er sich ausdrücklich dagegen verwahrt, dass aus dieser Bezeichnung irgend welche Schlüsse bezüglich der Herkunft gezogen werden sollten. Da nun aber, wie wir im nächsten Abschnitt nachweisen werden, die acuten Leucocytosen ausschliesslich auf das Knochenmark zu beziehen sind, scheint uns die Bezeichnung der lienalen Leucocytose ganz verfehlt, da sie folgerichtig zu einer den thatsächlichen Verhältnissen genau entgegengesetzten Vorstellung über die Herkunft der Leucocyten führen muss.

sie z. B. nur 0·6% der Gesamtzahl aus. Diese Befunde erklären sich durch die Ausschaltung der Lymphdrüsen ganz ungezwungen und natürlich. Wie aber die Vertreter der Anschauung, die Lymphocyten seien die Vorstufen aller weissen Blutkörperchen, mit dieser Thatsache sich abfinden wollen, ist schwer zu sagen. Nach ihrem Schema müsste man die geringe Zahl der Lymphocyten in solchen Fällen dadurch erklären, dass dieselben ungewöhnlich rasch in die Altersformen, die polynucleären Elemente, übergehen, oder dass, um uns Uskoff's Ausdrucksweise anzueignen, ein überschnelles Altern der Lymphocyten stattfindet.

Weitere Beweise für den Ursprung der Blutlymphocyten aus den Lymphdrüsen sind aus den Fällen herzuleiten, in denen wir eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute finden. Diese „Lymphocytosen" stellen ja im Verhältnis zu den anderen Leucocytosen ein vergleichsweise seltenes Ereignis dar. Wir sehen hier zunächst, dass mit gewissen Zuständen, bei denen eine Hyperplasie des Lymphdrüsenapparates eintritt, häufig auch eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute einhergeht. Ehrlich und Karewski haben in einer bisher nicht veröffentlichten Arbeit gemeinschaftlich eine grössere Zahl typischer Fälle von Lymphoma malignum untersucht und regelmässig eine Lymphocytose nachweisen können, die in einigen Fällen sogar hochgradig war und beinahe leukaemischen Charakter trug.

Gestützt auf diese Thatsache haben Ehrlich und Wassermann (Dermatolog. Zeitschr., Bd. 1, 1894) in einem Falle einer seltenen Hauterkrankung lediglich aus der einseitigen absoluten Vermehrung der Lymphocyten in vivo die Diagnose eines malignen Lymphoms gestellt, obwohl keine Drüsenschwellungen palpabel waren. Die Section ergab als Hauptbefund, dass die retroperitonealen Lymphdrüsen zu faustdicken Paketen geschwollen waren.

Auch die Lymphocytose nach Milzexstirpation (s. oben) gehört hierher, da ja dabei stets eine vicariierende Vergrösserung der Lymphdrüsen zu constatieren ist.

Wenn wir nun die Bedingungen untersuchen, unter denen schon beim Gesunden eine grössere Zahl von Lymphocyten in die Blutbahn tritt, so werden wir hier an erster Stelle den Verdauungscanal zu berücksichtigen haben, dessen Wand ja von einer mächtigen Lage lymphatischen Gewebes durchsetzt ist. Bei der Verdauungsleucocytose ist nach den Angaben von Rieder die Proportion der Lymphocyten und Polynucleären so gut wie normal, sie verschiebt sich sogar ein wenig zu Gunsten der Lymphocyten. Dagegen zeigt sich hier eine starke procentuale Herabsetzung der Eosinophilen. Es unterscheiden sich demnach die Verdauungsleucocytosen ganz wesentlich von den sonstigen, bei denen ja lediglich die neutrophilen Elemente vermehrt sind. Die gleichzeitige Vermehrung von Lymphocyten und Polynucleären kommt wohl so zu stande, dass sich eine

erhöhte Einfuhr von Lymphocyten und eine durch assimilierte Stoffwechselproducte bedingte gewöhnliche Leucocytose superponieren.

Noch deutlicher tritt der Einfluss des Verdauungstractus bei gewissen Erkrankungen zutage, insbesondere bei Darmerkrankungen der Säuglinge. Hier ist eine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten in der Blutbahn zu constatieren. So fand Weiss bei einfachen Magen- und Darmkatarrhen eine erhebliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die im wesentlichen als eine Lymphocytose anzusehen war.

Zu der kleinen Zahl von Krankheiten, die mit einer ausgesprochenen Lymphaemie einhergehen, gehört ferner nach den neuen Beobachtungen von Meunier der Keuchhusten. In der convulsiven Periode dieser Erkrankung sind sowohl die polynucleären Zellen als auch die Lymphocyten, letztere in überwiegendem Masse, vermehrt; bei den ersteren beträgt die Erhöhung der Zahl das Doppelte, bei den Lymphzellen das Vierfache der Normalwerte. Man wird wohl nicht fehlgreifen, wenn man mit Meunier annimmt, dass auch in diesen Fällen die Lymphocytose der Reizung und Schwellung der tracheo-bronchialen Drüsen zuzuschieben ist.

Eine Vermehrung der Lymphocyten auf chemische Reize hin ist eine äusserst seltene, während bekanntlich eine Unzahl von Stoffen (Bacterienproducte, Proteïne, Nucleïne, Organextracte u. s. w.) die gewöhnliche polynucleäre Leucocytose hervorzurufen im stande sind. In ganz vereinzelten Fällen ist eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute als eine Folge von Tuberculininjectionen bei tuberculösen Individuen gesehen worden (E. Grawitz). Es ist bei der Seltenheit dieser Fälle kaum zu bezweifeln, dass hier eine latente tuberculöse Drüsenerkrankung mitspielt, so dass der erhöhte Übertritt der Lymphocyten durch ausgedehnte specifische Reaction der erkrankten Drüsen, nicht durch die chemische Eigenschaft des Tuberculins herbeigeführt wird.

Nur ein einziger Stoff ist bisher in der Literatur erwähnt, der an und für sich Lymphocytose zu erzeugen im stande sei. Waldstein giebt an, durch Pilocarpininjectionen eine Lymphaemie erzeugt zu haben, die mit steigernder Zahl der Injectionen eine progressive Zunahme erfährt.

Es tritt also auch die Entstehung der Lymphocytose in einen scharfen Gegensatz zu der gewöhnlichen, in der Vermehrung der neutrophilen Elemente bestehenden Leucocytose. Während die letztere unbestritten der Ausdruck chemotaktischer Functionen ist und durch Fernwirkung gelöster Substanzen auf das Knochenmark entsteht, trägt die Lymphocytose ausgesprochen den Charakter einer localen Reizung bestimmter Drüsengebiete. So führen wir sie bei der Verdauungsleucocytose, bei den Darmerkrankungen der Kinder auf Erregung der lymphatischen Apparate des Darmes zurück, in der Tuberculinlymphaemie erkennen wir lediglich die

Reaction der erkrankten Lymphdrüsen. Wir kommen daraus ungezwungen zu der Vorstellung, dass eine Lymphocytose auftritt, wenn in mehr oder minder ausgedehnten Lymphdrüsenbezirken eine erhöhte Lymphcirculation stattfindet, und dass infolge der gesteigerten Durchströmung mehr Elemente mechanisch aus den Lymphdrüsen geschwemmt werden. Die Pilocarpinlymphocytose steht hierzu nicht im Widerspruch; denn Pilocarpin bewirkt schnell vorübergehende ausserordentliche Schwankungen des gesamten Wassergehaltes, wodurch sehr leicht eine erhöhte Zufuhr von lymphzellenhaltiger Flüssigkeit in das Blut herbeigeführt wird. Wir fassen daher die Lymphocytose als die Folge eines mechanischen Vorganges auf; die Leucocytose ist jedoch der Ausdruck einer selbständigen chemotactischen Reaction der polynucleären Elemente.

Die beste Stütze findet diese Auffassung in der Thatsache, dass die polynucleären Leucocyten lebhafte amoeboide Beweglichkeit besitzen, die den Lymphocyten völlig abgeht.

Entsprechend dem Mangel der Contractilität der Lymphocyten constatiert man auch, dass dieselben bei entzündlichen Vorgängen, im Gegensatz zu den polynucleären neutro- und oxyphilen, nicht im stande sind, die Gefässwand zu verlassen. Ein diesbezüglicher, höchst interessanter Versuch ist vor Jahren schon von Neumann beschrieben worden. Neumann erzeugte bei einem Patienten mit lymphatischer Leukaemie, bei dem das Blut nur eine sehr geringe Zahl von polynucleären Zellen enthielt, eine Eiterung. Die Untersuchung des Eiters zeigte, dass derselbe ausschliesslich aus polynucleären Zellen bestand und dass kein einziger der im Blut so zahlreich vorhandenen Lymphocyten in das Exsudat eingetreten war.

Zu übereinstimmenden Resultaten führt auch die histologische Untersuchung aller frischen Entzündungsvorgänge, bei denen man ebenfalls lediglich polynucleäre Elemente im entzündlichen Gewebe antrifft. Dass im späteren Verlauf der Entzündung kleinzellige Infiltration auftritt, die anscheinend aus Lymphzellen besteht, ist bekannt; jedoch beweist dies noch nicht im mindesten, dass diese Lymphocyten aus der Gefässbahn hier eingewandert sind. Es ist hier nicht der Ort, auf die diesbezüglichen, sehr umfangreichen Controversen einzugehen; wir begnügen uns hier damit, auf den neuesten, sehr eingehenden Aufsatz von Ribbert hinzuweisen. Ribbert sieht in diesen Herden kleinzelliger Infiltration Analoga der Lymphknötchen und führt ihre Bildung nur auf eine Grössenzunahme von Herden lymphatischer Substanz zurück, die schon normaler Weise, wenn auch in wenig entwickeltem Zustand, vorhanden sind.

Mithin ergiebt sich aus den klinischen und den morphologischen Untersuchungen, sowie aus den Erfahrungen über entzündliche Vorgänge

übereinstimmend, dass die Lymphocyten in keiner Correlation zu den polynucleären Leucocyten stehen. In dem folgenden Abschnitt werden wir auf einem anderen Wege zu demselben Resultat gelangen.

γ) Das Knochenmark.

Nachdem zunächst ausschliesslich die Milz und die Lymphdrüsen als die Bildungsstätten der Blutkörperchen angesehen worden waren, hatten erst die fast gleichzeitigen Untersuchungen von Neumann und von Bizzozero auf die Bedeutung des Knochenmarkes die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt, indem sie nachwiesen, dass in ihm die Vorstufen der roten Blutkörperchen sich bilden; eine Entdeckung, die rasch allgemein anerkannt und bald durch Cohnheim's und anderer Befunde auch für die Pathologie nutzbar gemacht wurde. In dieser Beziehung war der Nachweis besonders wertvoll, dass nach schwerem Blutverlust das Fettmark der grösseren Röhrenknochen wieder in rotes Mark umgewandelt werde, als ein Beweis der erhöhten Inanspruchnahme der regenerativen Function des Knochenmarkes.

Eine zweite Bildungsstätte für die roten Blutkörperchen kennen wir beim Menschen nicht. Bei anderen Säugetieren kann allerdings, wie wir oben hervorgehoben haben (s. S. 66), auch die Milz einen geringen Anteil an der Erythrocytenbildung nehmen. Der Typus, nach welchem die normale Blutbildung beim Erwachsenen erfolgt, und die Abweichungen, die sich hiervon bei der perniciösen Anaemie zeigen, sind im Capitel über die roten Blutkörperchen genau besprochen worden; dort fand auch die Ehrlich'sche Anschauung, dass die Blutbildung bei der Biermerschen Anaemie nach einem anderen Typus erfolgt, der dem embryonalen analog ist, ihre Kennzeichnung.

In diesem Abschnitte haben wir uns daher vorwiegend mit den weissen Blutkörperchen und ihrer Abhängigkeit vom Knochenmark zu beschäftigen. Sowohl beim Menschen, als bei einer grossen Zahl von Tieren (z. B. dem Affen, Meerschweinchen, Kaninchen, Taube u. v. a.) zeigt das Knochenmark die Eigentümlichkeit, dass die von ihm producierten Zellen Träger specifischer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zum Lymphdrüsensystem, das in der ganzen Tierreihe körnchenfreie Elemente führt.

Unter den granulierten Zellen des Knochenmarkes können wir eine höchst bedeutungsvolle Trennung in zwei Gruppen wahrnehmen.

Die erste Gruppe der „Special-Granula" ist vor Allem dadurch hervorragender Beachtung wert, dass sie für bestimmte Thierspecies ein charakteristisches Merkmal darstellen. Sie zeigen je nach den Thierclassen verschiedenes tinctorielles und morphologisches Verhalten. So

haben z. B. Mensch und Affe die neutrophile Körnelung; Meerschweinchen und Kaninchen die von Kurloff beschriebene pseudoeosinophile Granulation; bei den Vögeln finden wir zwei neben einander vorkommende specifische Granulationen, die beide oxyphil sind und von denen die eine in Krystallform, die andere in Körnchen dem Protoplasma eingelagert ist. Die bisher untersuchten Arten der Special-Granula haben das Gemeinsame, dass sie sich in sauren, beziehungsweise neutralen Farbstoffen färben, zu den Farbbasen jedoch eine weit geringere Verwandtschaft zeigen. Für die hohe Dignität dieser Granula spricht die Thatsache, dass sie bei allen Thierclassen an Zahl die anderen Knochenmarkelemente weit überragen.

Die zweite Gruppe der Knochenmarkzellen enthält Granula, die wir in der ganzen Wirbelthierreihe vom Frosch bis zum Menschen finden, die also nicht für eine einzelne Thierspecies charakteristisch sind. Es sind dies: 1. die eosinophilen Zellen, 2. die basophilen Mastzellen.

Die körnchenfreien Gebilde des Knochenmarkes stellen zumeist mononucleäre Zellen von verschiedenem Typus dar; sie treten an Menge und Bedeutung hinter den granulierten, namentlich der vorherrschenden ersten Gruppe weit zurück.

Eine besondere Erwähnung verdienen unter diesen körnchenfreien Gebilden die Riesenzellen, da sie in der Säugetierclasse ein fast constanter Bestandteil des Knochenmarkes sind. Nach den neuen Untersuchungen von Pugliese vermehren sich beim Igel nach Exstirpation der Milz, die bei diesem Tiere ganz ausserordentliche Dimensionen einnimmt und demgemäss wohl auch bedeutsamere haematopoëtische Functionen erfüllt, die Riesenzellen des Knochenmarkes erheblich. Pugliese giebt an, dass beim splenectomierten Igel die kernhaltigen Riesenzellen durch amitotische Kernteilung in Leucocyten übergehen. Leider fehlt in dieser vorläufigen Mitteilung jede Notiz über das Verhalten der Granula in den Knochenmarkzellen.

Untersucht man ein gefärbtes Trockenpräparat des Knochenmarkes, etwa vom Meerschweinchen, Kaninchen, Menschen u. a., so sieht man, dass die charakteristischen feingekörnten Zellen in allen Entwicklungsstadien vorhanden sind, von den mononucleären durch die Übergangsformen zu den polynucleären (polymorphkernigen), wie wir sie auch im circulierenden Blut antreffen. Ein Blick in ein derartiges Präparat beweist, dass das Knochenmark offenbar die Brutstätte ist, wo fortwährend aus körnchenhaltigen mononucleären Zellen die typischen polynucleären gebildet werden.

Dieselbe Art der Reifung kann man hier auch für die polynucleären eosinophilen Leucocyten beobachten.

Ehrlich hat durch besondere Differentialfärbungen den Nachweis erbringen können, dass während der Umbildung der mononucleären Zellen zu den polynucleären auch die Beschaffenheit der Körnelung sich ändert. Bei den jungen Granulis herrscht nämlich eine basophile Quote noch vor, die, je reifer die Zelle wird, desto mehr in den Hintergrund tritt. So färben sich z. B. die pseudoeosinophilen Granula der mononucleären Zellen des Meerschweinchens nach länger dauernder Fixierung in überhitztem Wasserdampf in Eosin-Methylenblau bläulichrot; in den Übergangsstadien verliert sich diese Beimengung allmählich, um schliesslich bei den im reinen Rot sich färbenden Granulis der polynucleären Leucocyten ganz verschwunden zu sein. Ganz analoge Beobachtungen lassen sich bei den eosinophilen Zellen des Menschen und der Tiere und bei den neutrophilen des Menschen machen. Daher ist es sogar möglich, an einem isolierten Granulum zu entscheiden, ob es einer jungen oder alten Zelle angehört hat.

Mit welcher Geschwindigkeit die Reifung der mononucleären Zellen zu den polynucleären sich vollzieht, ob ferner die Reifung der Granula derjenigen der ganzen Zelle immer zeitlich genau parallel verläuft, entzieht sich noch unserer sicheren Beurteilung. Jedoch möchten wir auf Grund unserer Beobachtungen immerhin annehmen, dass für gewöhnlich beide Vorgänge gleichmässig verlaufen, dass aber in besonderen Fällen die morphologische Zellreifung in einem schnelleren Tempo erfolgen kann als die der Granula. Besonders leicht kann man diesbezügliche Beobachtungen an eosinophilen Zellen machen. Hier ist es schon von Ehrlich in seiner ersten Arbeit (1878) hervorgehoben worden, dass neben den typischen eosinophilen Granulis sich häufig vereinzelte Körnchen finden, die ein abweichendes tinctorielles Verhalten zeigen; z. B. färben sie sich in Eosin-Aurantia-Nigrosin mehr schwärzlich, in Eosin-Methylenblau blaurot bis rein blau. Schon in dem erwähnten Aufsatze hat Ehrlich diese Elemente als jugendliche bezeichnet. Bei Leukaemie findet man dieselben Unterschiede auch im kreisenden Blut mit grosser Schärfe ausgebildet, sowohl bei der neutrophilen als bei der eosinophilen Gruppe. Wiederholt hat Ehrlich im leukaemischen Blute polynucleäre eosinophile Zellen gefunden, deren Körnchen fast ausschliesslich als Jugendformen gedeutet werden mussten*).

Ehrlich sah darin den Ausdruck einer typischen Beschleunigung des morphologischen Reifungsprocesses im Vergleich zu der langsamen Entwicklung der Granula.

---

*) Diese Doppelfärbung der eosinophilen Granula ist von vielen Autoren, z. B. Arnold, so gedeutet worden, dass in einer Zelle eosinophile und Mastzellen-Granulation neben einander vorkämen. Dass dies sicher nicht der Fall ist, erhellt daraus, dass bei metachromatischen Färbungen die „basophile“ Granulation der eosinophilen Zellen nicht die für die Mastzellen charakteristische Metachromasie erkennen lassen.

Von den im Knochenmark befindlichen specifischen granulierten Leucocyten finden wir nur die reifen Formen im normalen Blute vor, während die mononucleären und die Übergangsformen der neutrophilen Gruppe unter normalen Verhältnissen nicht in die Blutbahn übertreten.

Da diese also ausschliesslich im Knochenmarke, niemals in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden, hat Ehrlich die mononucleären, neutrophil granulierten Zellen als am meisten charakteristisch für das Knochenmark angesehen und sie daher „Myelocyten" κατ' ἐξοχήν genannt*). Wo Myelocyten, gleichgültig welcher Grösse, beim Erwachsenen im Blute in erheblicher Zahl auftreten, ist eine Leukaemie myelogener Natur fast immer vorhanden. (Die sehr seltenen Ausnahmen hiervon, die übrigens niemals Anlass zu einer Verwechselung mit Leukaemie geben können, s. S. 51 und 52.)

Ganz entsprechende Verhältnisse gelten für die eosinophilen Zellen, indem auch hier einkernige, die man als eosinophile Myelocyten bezeichnen kann, fast ausschliesslich im leukaemischen Blute auftauchen. Diese Gebilde, die zuerst H. F. Müller gewürdigt hat, stellen jedoch einen weniger verwertbaren Nebenbefund dar, da die Hauptmasse der fremdartigen Beimischung des Blutes bei myelogener Leukaemie vorwiegend durch die Ehrlich'schen Myelocyten bedingt ist.

Sehr wichtige Schlüsse lassen sich aus diesen Beobachtungen für die brennende Frage der Leucocytose ziehen. Berücksichtigen wir, dass nur im Knochenmarke polynucleäre neutrophile Zellen sich entwickeln

---

*) Vor Kurzem hat A. Fränkel über histologische Untersuchungen berichtet, nach denen es ihm in einem Fall gelungen war, echte Myelocyten innerhalb entzündeter Lymphdrüsen nachzuweisen. Er sagt (XV. Congress f. innere Medicin): „Ich habe vor einiger Zeit durch einen meiner Assistenten, Herrn Dr. Japha, bei einer grösseren Anzahl von Infectionskrankheiten, welche mit acuter Lymphdrüsenanschwellung einhergehen, wie Scharlach, Diphtherie, Typhus, methodische Untersuchungen über die Granulationen der in den Drüsen enthaltenen Leucocyten anstellen lassen. Dieselben wurden in der Weise vorgenommen, dass aus dem Safte der bald nach dem Tode entnommenen Drüsen Deckglastrockenpräparate hergestellt und diese in der üblichen Weise mit der Ehrlich'schen Triacidmischung gefärbt wurden. Unter einer grossen Anzahl so untersuchter Fälle gelang es nur in einem einzigen Falle von Scharlach — in diesem aber ganz unzweifelhaft — die Anwesenheit mononucleärer Zellen mit neutrophiler Körnelung darzuthun." Die ausserordentliche Seltenheit dieses Befundes beweist unseres Erachtens, dass die Bildung der neutrophilen mononucleären Elemente als eine normale Lymphdrüsenfunction nicht angesehen werden kann. Polynucleäre neutrophile Zellen kommen stets in entzündeten Lymphdrüsen vor, natürlich als ein hier eingewandertes Product der Entzündung. Dass die polynucleären neutrophilen Leucocyten sich im Gewebe in mononucleäre umwandeln können, lehrt jedes Eiterpräparat, und ebenso dürften sich die vereinzelten Befunde von Japha erklären lassen.

und aufstapeln, dass bei der gewöhnlichen Leucocytose in der Blutbahn nur die polynucleären Formen einseitig vermehrt sind, so erhellt daraus, dass die Leucocytose eine reine Function des Knochenmarkes ist, wie dies Ehrlich immer mit aller Schärfe betont hat. Nur auf dieser Basis lässt sich das oft plötzliche Einsetzen der Leucocytose, wie es in Krankheitszuständen und Experimenten so häufig constatiert wird, ausreichend erklären. Hier ist die Zeitspanne, die oft nur Minuten zählt, viel zu kurz, um eine Neubildung der Leucocyten überhaupt denkbar erscheinen zu lassen; es müssen Orte vorhanden sein, in denen diese Zellen schon fertig gebildet sind und fähig, auf jeden geeigneten Reiz hin anzuwandern. Dieser Ort ist einzig und allein das Knochenmark. Hier reifen allmählich alle mononucleären Gebilde zu den polynucleären contractilen Zellen heran, die jedem chemotaktischen Reiz mit Emigration gehorchen und so die acute Leucocytose bewerkstelligen.

So erfüllt das Knochenmark neben anderen Aufgaben noch die höchst bedeutungsvolle eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten, die den Organismus treffen, schnell und energisch bekämpft werden können. Wie in einem Feuerwehrdepot sind fortwährend reiche Hülfskräfte in Bereitschaft, dem Rufe zur Bekämpfung einer Gefahr unverzüglich Folge zu leisten und an Ort und Stelle in den Kampf einzutreten.

Wir möchten noch hervorheben, dass auch die grossen mononucleären Leucocyten und die Übergangsformen des normalen Blutes bei der gewöhnlichen Leucocytose an der Vermehrung nicht beteiligt sind; bei hochgradiger Leucocytose kann ihr Procentgehalt sogar herabgesetzt sein, infolge der einseitigen Vermehrung der polynucleären Zellen. Es scheint also, dass diese Elemente nicht den chemotaktischen Reizen folgen, und wahrscheinlich überhaupt auf andere Weise als die polynucleären in das Blut gelangen.

Wir glauben, dass diese nicht gekörnten mononucleären Zellen des Menschen mit den von Kurloff beim Meerschweinchen beschriebenen (s. S. 57) in Analogie zu setzen sind. Während aber die Kurloff'schen Zellen bei ihrer Metamorphose körnchenfrei bleiben, verwandeln sich die mononucleären Zellen des Menschen schliesslich in die neutrophil granulierten polynucleären Zellen. Bei der acuten Leucocytose des Meerschweinchens sind nur die pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die als solche aus dem Knochenmarke auswandern, vermehrt, nicht aber die polynucleären körnchenfreien Gebilde, die nur langsam im Blute heranreifen. So lichten die besonderen Eigenschaften des Meerschweinchenblutes, in welchen zwei Arten polynucleärer Zellen erkennbar bleiben, das Dunkel der entsprechenden Verhältnisse im menschlichen Blute, in welchem die Erkenntnis deshalb schwieriger ist, als hier den fertigen polynucleären neutrophilen Leucocyten nicht mehr anzusehen ist, dass sie eine zweifache Genese haben: denn die Hauptmasse wandert fertig gebildet aus dem Knochenmarke in das Blut über, nur ein erheblich kleinerer Teil bildet sich erst innerhalb der Blutbahn aus den mononucleären und Übergangsformen heran.

Über die Bildungsstätte der nicht gekörnten grossen mononucleären Leucocyten kann man sich bisher nicht mit Sicherheit aussprechen.

Von Kurloff ist nachgewiesen worden, dass beim Meerschweinchen diese Zellen sich sowohl im Knochenmark als in der Milz vorfinden, dass aber nach Milzexstirpationen ihre absolute Zahl sich nicht ändert. Das Knochenmark ist also jedenfalls im stande, beim Meerschweinchen die normale Bilanz der grossen mononucleären, granulationslosen Zellen im Blute zu halten.

Auch die Zahlen, die wir für diese Zellgruppe in unseren Blutuntersuchungen beim Menschen nach Splenectomie fanden, waren normal. Wir können also wohl annehmen, dass auch die grossen mononucleären körnchenfreien Zellen des menschlichen Blutes grösstenteils dem Knochenmark entstammen.

Hier sind sie, bei ihrer geringen Zahl, ihren wenig charakteristischen Eigenschaften und in dem Gewirr der verschiedenen Zellarten nur äusserst schwierig herauszufinden. Eine genaue Erforschung ihrer Herkunft begegnet sonach grossen Schwierigkeiten und dürfte vermutlich erst dann von Erfolg begleitet sein, wenn es gelingt, experimentell Krankheiten zu erzeugen, in denen gerade diese Gebilde bedeutende Vermehrung erfahren. Ganz aussichtslos ist diese Forderung nicht, da beim Menschen wenigstens in dem postfebrilen Stadium der Masern eine absolute Vermehrung der grossen mononucleären Zellen beobachtet wird.

So kommen wir denn schon auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen zum Schluss, dass das Knochenmark von den blutbildenden Organen weitaus das wichtigste ist, welchem sowohl die ausschliessliche Bildung der roten Blutscheiben, als die der Hauptgruppe der weissen, der polynucleären, neutrophilen obliegt.

Die physiologisch-experimentelle Untersuchung der Knochenmarkfunctionen bereitet unüberwindliche Schwierigkeiten. Eine Ausschaltung des gesamten Knochenmarkes oder auch nur grösserer Partieen desselben ist eine unmögliche Operation. Auch den Versuchen, durch vergleichende Zählungen des arteriellen und venösen Blutes eines Knochenmarkbezirkes zum Ziele zu gelangen, kann gar kein Wert zuerkannt werden. J. P. Roietzky, der unter Uskoff's Leitung arbeitete, hat noch neuerdings derartige Zählungen beim Hunde aus der Arteria nutritia der Tibia und der correspondierenden Vene gemacht. Er fand, dass die Quantität der weissen Blutkörperchen der Vene ein wenig grösser ist, dass dagegen die absolute Menge der „jungen Blutkörperchen“ (Uskoff), i. e. der Lymphocyten, sich erheblich vermindert habe, während die Zahl der „reifen“, die zum grössten Teil unseren polynucleären entsprechen, erheblich gewachsen sei. Er giebt folgende Tabelle:

Gesamtmenge	Junge Körperchen	Reife Körperchen	Alte Körperchen
Arter. Blut 15.000	1950 (13·0%)	840 (5·6%)	12.210 (81·6%)
Venös. „ 16.400	656 (4·0%)	2788 (17·0%)	12.956 (79·0%)

Die unerlässliche Voraussetzung für den Wert solcher vergleichenden Zählungen bildet die Annahme einer continuierlichen Function des Knochenmarkes, wie sie Uskoff denn auch zu machen scheint. Wenn aber das Knochenmark in continuo in solchem Grade die Lymphocyten absorbiert, so ist bei der Ausdehnung des Knochenmarkes und der Schnelligkeit des Blutumlaufes gar nicht zu verstehen, wie dann noch der normale Status des Blutes aufrecht erhalten werden kann. Alle Gründe sprechen ja auch dafür, dass das Knochenmark im Gegenteil discontinuierlich functioniert, insofern als, wie wir oben ausführlich auseinandergesetzt haben, im Knochenmark fortdauernd Elemente heranreifen, welche aber nur zu gewissen Zeiten, auf chemische Reize hin, auswandern. Auch aus dieser Überlegung folgt schon a priori, wie wenig scharfe Ergebnisse von Versuchsanordnungen wie der von Roietzky getroffenen zu erwarten sind.*)

Weit wichtiger für die Erkenntnis der Bedeutung des Knochenmarkes sind die klinischen Erfahrungen über Fälle, in denen erhebliche Teile des Knochenmarkes durch andersartiges Gewebe ersetzt worden sind. Die hieher gehörigen Befunde teilen wir am besten in zwei Gruppen: 1. maligne Tumoren des Knochenmarkes, 2. die sogenannte acute Leukaemie.

Über die erste Gruppe liegen leider bisher nur wenig brauchbare Beobachtungen vor. Noch spärlicher sind die Fälle, in denen, wie notwendig, das gesamte Knochenmark einer erschöpfenden Untersuchung unterzogen worden ist, die allein eine genügende Vorstellung von der Ausdehnung des Defectes bieten kann.

Unter den durch Tumoren gesetzten Knochenmarksveränderungen kann man je nach der Art des Blutbefundes zwei Gruppen unterscheiden. Der erste Typus wird durch einen von Nothnagel in seiner bekannten Arbeit über Lymphadenia ossium veröffentlichten Fall repräsentiert. Hier

*) Den Untersuchungen Roietzky's wird überdies dadurch jeder Boden entzogen, dass die Tibia des Hundes, an der der Verfasser seine Experimente angestellt hat — nach der freundlichst gegebenen Auskunft des Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Schütz — bei allen Hunderassen kein rotes Mark, sondern Fettmark enthält, das ja, wie bekannt, nicht die geringste haematopoetische Function ausüben kann.

zeigte das Blut bei Lebzeiten lediglich die Zeichen einer einfachen schweren Anaemie, daneben ganz vereinzelte Normoblasten, keine Markzellen, mässige Leucocytose. Die Autopsie, bei der das ganze Skelett systematisch einer genauen Untersuchung des Markes unterworfen wurde, ergab einen vollständigen Schwund des Knochenmarks und Ersatz desselben durch die Tumormassen. So ist in diesem Fall der Blutbefund in vivo ausreichend durch den Ausfall der Knochenmarkfunction erklärt. Nothnagel spricht die Vermuthung aus, dass die Bildung der spärlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen vicariierend in der Milz, die der Leucocyten in den Lymphdrüsen erfolgt ist.

In der zweiten Reihe, zu welcher derjenige von Israel und Leyden, sowie der von J. Epstein aus der Neusser'schen Klinik jüngst veröffentlichte Fall gehört, zeigt das Blut neben den gewöhnlichen anaemischen Veränderungen noch Anomalieen, die zum Teil der perniciösen Anaemie, zum Teil der myelogenen Leukaemie eigentümlich sind. In Epstein's Fall von metastatischem Carcinom des Knochenmarkes findet sich eine erhebliche Anaemie mit sehr zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen, sowohl vom normo- als vom megaloblastischen Typus; ihre Kernformen zeigen die abenteuerlichsten Figuren, die nicht nur der typischen Kernteilung, sondern auch dem Kernzerfall ihren Ursprung verdanken. Die weissen Blutkörperchen sind stark vermehrt; ihre Zahl verhält sich zu der der roten wie $\frac{1}{25-40}$; die Vermehrung betrifft vorwiegend die grossen mononucleären Formen, die grösstenteils neutrophile Granulation tragen, also als Myelocyten zu bezeichnen sind. Eosinophile Zellen finden sich in sämtlichen Präparaten nur zwei.*)

Die Deutung eines solchen Blutbildes ist, wie Epstein mit viel Recht hervorhebt, abgesehen von den rein anaemischen Veränderungen, keine leichte. Das Auftreten der Myelocyten dürfte wohl am ungezwungensten auf eine directe Reizung des restierenden Knochenmarksgewebes durch die umgebenden Geschwulstmassen zu erklären sein, wobei zunächst weniger das mechanische Moment als die chemischen Stoffwechselproducte der Tumormassen in Betracht kommen dürften, die in besonders starker Concentration zunächst ja die Umgebung treffen und hier auf die auswanderungsfähigen Zellen in negativ chemotactischem Sinne wirken. Eine Stütze für diese Anschauung findet sich auch in Reinbach's sorgfältiger Arbeit über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Unter 40 untersuchten Fällen fanden sich nur in einem einzigen Falle, einem mit Tuberculose complicierten Lymphosarkom, Myelocyten im Blute,

*) Wir machen auf die geringe Zahl der eosinophilen Zellen besonders aufmerksam, weil nach den Ehrlich'schen Postulaten dieser Mangel an eosinophilen Zellen mit der Diagnose einer Leukaemie unvereinbar ist.

welche etwa 0·5—1·0% der weissen Blutkörperchen betrugen. Die Autopsie zeigte vereinzelte gelbweisse, bis 5 Pfennig-grosse Geschwulstherde im Knochenmark. Bedenkt man, dass in keinem der anderen 39 Fälle Myelocyten festgestellt wurden, so wird man keinen Anstand nehmen, ihre Anwesenheit im Blute in diesem einen Falle aus den Knochenmarkmetastasen zu erklären. Die geringe Ausdehnung der letzteren bedingt auch den geringen Procentsatz der Myelocyten.

Zur Erklärung der Anwesenheit der Megaloblasten im Blute des in Rede stehenden Falles haben wir zu berücksichtigen, was wir an anderer Stelle über Wesen und Bedeutung dieser Zellart gesagt haben. Im normalen Knochenmark finden sie sich nicht vor; sie entstehen dagegen nach unserer Annahme, wenn specifische Noxen, wie wir sie bei den perniciösen Formen der Anaemie voraussetzen müssen, auf das Knochenmark wirken. In den Fällen von Tumorenanaemie, in denen wir Megaloblasten in grosser Menge im Blute finden, werden wir daher gleichfalls annehmen, dass von den Geschwülsten chemische Reize ausgehen, die die Bildung der Megaloblasten im Knochenmark anregen.

Die Anwesenheit der Megaloblasten im Knochenmark bedingt aber noch nicht ihr Auftreten im Blute, wie wir in der Regel bei der perniciösen Anaemie sehen, bei welcher das Knochenmark von Megaloblasten dicht erfüllt sein kann und im Blute doch nur ungemein spärliche Exemplare zu finden sind. Ob der Übertritt der Megaloblasten aus dem Knochenmark in die Blutbahn im allgemeinen sowohl, als besonders in dem Epsteinschen Falle auf chemische Reize zurückzuführen oder durch mechanische Ursachen, z. B. Ausschwemmung, bedingt ist, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Ausser durch die Substanz maligner Tumoren kann das Knochenmark durch typisches lymphatisches Gewebe ersetzt sein. Solches findet, entsprechend den bekannten, seither allgemein bestätigten Angaben Neumann's regelmässig bei der lymphatischen Leukaemie statt. In diesen Fällen sind umfangreiche Gebiete des Knochenmarks nicht durch maligne Tumormassen, sondern durch ein sozusagen adaequates Gewebe ersetzt, das nicht im stande ist, die oben beschriebenen Reizwirkungen auf das restierende Myeloidgewebe auszuüben. Diesen Umständen ist es zu verdanken, dass wir gerade in diesen Fällen der lymphatischen Entartung des Knochenmarks die Ausfallserscheinungen in ihrer reinsten Form beobachten können.*)

*) Als das Gegenstück zu dieser lymphatischen Metamorphose des Knochenmarkes findet man bei der myelogenen Leukaemie eine myeloide Umwandlung der anderen blutbereitenden Organe, insbesondere der Lymphdrüsen, die durch die Anwesenheit von Myelocyten, Eosinophilen, kernhaltigen roten Blutkörperchen genügend als solche charakterisiert ist.

Die überzeugendsten Resultate gewinnen wir aus dem Studium der Fälle von acuter (lymphatischer) Leukaemie, auf deren häufigeres Vorkommen zuerst von Ebstein aufmerksam gemacht und die in letzter Zeit besonders eingehend von A. Fränkel bearbeitet worden ist. Für die hier in Betracht kommenden Zwecke ist die acute Leukaemie gerade dadurch hervorragend geeignet, dass die abnorme Wucherung des lymphatischen Gewebes sehr rasch vor sich geht und daher, wie in einem Experimente, eine schnelle und uncomplicierte Ausschaltung des Knochenmarkgewebes bewirkt. Unter ihren Einflüssen schwinden daher die neutrophilen Elemente des Knochenmarkes rapide und in manchen Fällen so vollständig, dass es z. B. in einem Fall Ehrlich's einiger Mühe bedurfte, einen einzigen Myelocyten aufzufinden. Dass in diesem Falle das Blut eine hochgradige, absolute Verringerung der polynucleären Leucocyten erfahren musste, folgt ohne weiteres aus dem Umstand, dass diese Zellen ja dem Knochenmark entstammen und demgemäss, falls dasselbe zerstört ist, auch nicht mehr im Blut erscheinen können.

Auch Dock ist, wie wir aus einem vorläufigen Referat ersehen, zu ähnlichen Resultaten gelangt und erklärt in entsprechender Weise den Mangel an neutrophilen Zellen bei lymphatischer Leukaemie aus dem Ersatz des Myeloidgewebes durch lymphatisches Gewebe.

Somit bildet die lymphatische Leukaemie einen schlagenden Beweis dafür, dass die Lymphocyten Zellen besonderer Art darstellen, die in keiner Weise mit den polynucleären in Beziehung gebracht werden dürfen und völlig unabhängig von dieser Zellgruppe sind. Es muss daher in höchstem Grade überraschen, dass A. Fränkel, der acht Fälle acuter lymphatischer Leukaemie genau untersucht und analysiert hat, gerade in ihnen zwingende Gründe für die Annahme zu finden glaubte, dass die Lymphocyten in die polynucleären Zellen übergehen. Es ist dies nur zu erklären durch die Verwirrung, die Uskoff's Lehre von den „jungen Zellen" angerichtet hat. Wir definieren die Lymphocytose als eine Vermehrung der Lymphocyten des Blutes; Fränkel sieht in ihnen, ganz in Uskoff's Sinn, den Übertritt der Jugendformen der weissen Blutkörperchen ins Blut. Folgerichtig schliesst er daher aus der Abnahme der polynucleären Zellen bei dieser Krankheitsform, „dass die Bedingungen für die Umwandlung der Jugendformen eine Störung erfahren haben". Nimmt man aber überhaupt die Lymphocyten als Jugendformen, die polynucleären als ihre Altersstufen, so entspricht es vielmehr den Thatsachen, bei der lymphatischen Leukaemie nicht nur von einer Störung, sondern von einer absoluten Hemmung des Reifeprocesses zu sprechen. So leicht man sich jedoch vorstellen kann, dass irgendwelche Reize, beziehungsweise Schädlichkeiten im Sinne einer Beschleunigung des normalen Vorganges, also eines frühzeitigen Alterns, einwirken, so schwer ist es, sich Bedingungen klarzu-

machen, die das natürliche Altern der Elemente aufhalten, beziehungsweise vollkommen verhindern. Die Entdeckung solcher Bedingungen wäre ja für die ganze Biologie und Therapie von geradezu epochaler Bedeutung. Der einzige Ausweg aus diesem Dilemma wäre die Annahme eines sehr frühzeitigen Absterbens der Lymphocyten, wofür aber nicht der geringste Anhaltspunkt, auch nicht in der Fränkel'schen Monographie, zu finden ist. Fränkel sieht den Unterschied zwischen der acuten Form der Leukaemie und der chronischen darin, „dass bei ersterer die neugebildeten Elemente mit ausserordentlicher Schnelligkeit aus ihren Bildungsstätten in die Blutbahn übertreten, daher es an Zeit für ihre weitere Metamorphose an jenen Orten fehlt. Bei chronischer Leukaemie vollzieht sich der Übertritt höchst wahrscheinlich viel langsamer". Diese Gegenüberstellung enthält einen erheblichen Widerspruch mit den Thatsachen, da es auch chronische Formen der lymphatischen Leukaemie giebt, deren mikroskopisches Bild sich mit dem der acuten Leukaemie deckt. Hierdurch wird aber der Ausgangspunkt der gesamten Deductionen Fränkel's hinfällig.

III. Über die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die histologische, biologische und auch die klinische Forschung in immer wachsendem Massstabe und mit immer reicherem Erfolge mit der Frage der Bedeutung der Zellgranula beschäftigt. Insbesondere hat die Haematologie diesen Arbeiten wesentliche Förderung zu verdanken, und eine Reihe wichtiger Aufgaben, deren Lösung ihr noch obliegt, sind nur im engsten Anschluss an die Granulaforschung zu erledigen. Es erscheint daher notwendig, an dieser Stelle auf die Geschichte, die Methoden und die bisherigen Resultate der die Zellgranula betreffenden Arbeiten in zusammenfassender Darstellung einzugehen.

Das Verdienst, auf die Granula als höchst bedeutsame Elemente der Zellen zuerst hingewiesen und durch systematische, jahrelange Forschung auf diesem Gebiet praktische Ergebnisse erzielt zu haben, gebührt unstreitig Ehrlich. Es ist nötig, dies hier zu betonen, weil Altmann wiederholt und trotz ausdrücklicher Berichtigungen das Gegenteil behauptet hat. Nachdem Ehrlich den Prioritätsanspruch Altmann's in einem besonderen Aufsatze vom Jahre 1891*) sachlich zurückgewiesen hat, giebt Altmann trotzdem in der 1894 erschienenen zweiten Auflage seiner „Elementarorganismen" wiederum an, dass vor ihm niemand die

*) Vgl. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen XII, zur Geschichte der Granula, S. 134.

specifische Bedeutung der Granula erkannt habe, sondern dass sie von einigen Autoren zwar beobachtet, aber nur „als Specialitäten und vereinzelte Erscheinungen“ aufgefasst worden seien. In Folgendem mögen daher aus den Arbeiten Ehrlich's einige markante Punkte hervorgehoben werden.

Schon aus einer der ersten Publicationen über diesen Gegenstand, die im Jahre 1878,*) also zehn Jahre vor Altmann's Arbeiten, erschienen ist, geht hervor, dass Ehrlich weit davon entfernt war, die Granula der Zellen als „vereinzelte Erscheinungen“ u. s. w. anzusehen. Konnte doch auch nur die feste Überzeugung, dass es sich hier um biologisch äusserst wichtige Dinge handelt, einen Autor veranlassen, ihrer Erforschung etwa zehn Jahre seiner Hauptarbeit zu widmen.

An der erwähnten Stelle heisst es: „Zur Bezeichnung der Beschaffenheit zelliger Gebilde wird schon seit den Anfängen der Histologie das Wort ‚granuliert‘ mit Vorliebe gebraucht. Die Wahl dieses Ausdruckes ist keine ganz glückliche, da sehr viele Umstände den Schein einer Körnung des Protoplasmas hervorrufen können. So haben die modernen Untersuchungsmethoden gezeigt, dass viele Elemente, die von früheren Autoren als granuliert beschrieben wurden, diesen Eindruck der Anwesenheit eines netzartig gefügten Protoplasmagerüstes verdanken. Mit nicht mehr Recht darf man Zellen, in denen, sei es spontan bei der Starre, sei es unter dem Einflusse gewisser Reagentien (Alkohol), körnige Eiweissfällungen entstehen, als granuliert bezeichnen, sondern müsste diesen Namen für die Elemente reservieren, denen schon im lebenden Zustande in körniger Form Substanzen eingelagert sind, die sich chemisch von den normalen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. Nur wenige dieser Körnungen sind wie Fett und Pigment leicht erkennbar; die bei weitem grösste Zahl liess sich durch die jetzt üblichen Mittel nur ungenau oder gar nicht charakterisieren. Man begnügte sich zumeist damit, die Anwesenheit von Granulis in gewissen Zellen festzustellen und dieselben, je nachdem sie mehr oder weniger lichtbrechend waren, bald als Fetttröpfchen, bald als Eiweisskörnchen anzusprechen.

„Frühere Erfahrungen, insbesondere die über Mastzellen, liessen mich erwarten, dass diese der chemischen Untersuchung wohl noch lange unzugänglichen Körnungen sich durch die Farbenanalyse, d. h. durch ihr Verhalten zu gewissen Tinctionsmitteln, in genügend scharfer Weise charakterisieren lassen würden. Ich fand in der That derartige Körnungen, die durch ihre Elektion für gewisse Färbemittel ausgezeichnet waren und hierdurch durch die Tier- und Organreihe mit Leichtigkeit verfolgt werden konnten. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass gewisse der von

*) Farbenanalytische Untersuchung, S. 5 u. 6.

mir aufgefundenen Körnungen nur ganz bestimmten Zellelementen zukämen, und dieselben etwa in der Weise charakterisieren, wie das Pigment die Pigmentzellen, das Glykogen die Knorpelzelle (Neumann) u. s. w. Ebenso wie für die Diagnose der so vielgestaltig auftretenden Mastzellen nur der Nachweis der in Dahlia sich färbenden Körnung, d. h. eine mikrochemische Reaction, massgebend ist, ebenso gelang es, auf tinctorialem Wege andere gekörnte, morphologisch von einander nicht zu trennende Zellen in mehrere leicht zu definierende Untergruppen einzutheilen. In Beziehung auf diese differenzierenden Eigenschaften möchte ich vorschlagen, derartige Körnungen als specifische Granulationen zu bezeichnen.

„Die Untersuchungen wurden nach Koch in der Weise angestellt, dass die Flüssigkeiten (Blut) oder das Parenchym der Organe (Knochenmark, Milz u. s. w.) in möglichst dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, bei Zimmertemperatur getrocknet und sodann nach beliebig langen Fristen gefärbt wurden. Ich hatte diese anscheinend etwas rohe Methode besonders in Rücksicht darauf gewählt, dass zum histologischen Nachweis von neuen, möglicherweise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechenden Körnungen alle Stoffe, die wie Wasser oder Alkohol als Lösungs- oder, wie die Osmiumsäure, als Oxydationsmittel wirken können, vermieden werden müssen, und dass hier nur solche Verfahrungsweisen gestattet seien, die wie das einfache Antrocknen die chemische Individualität möglichst ungeändert liessen."

Ein weiteres Eindringen in dies höchst schwierige Gebiet der Histologie wurde aber erst ermöglicht durch ein genaues Studium des Färbevorganges und der Beziehungen, die zwischen chemischer Constitution und Tinctionsvermögen bestehen. Die scharfe Definition von sauren, basischen und neutralen Farben und der entsprechenden oxy-, baso- und neutrophilen Körnchen, für die es an jeder Vorarbeit gefehlt hatte, war zunächst das Resultat dieser Forschungen. Insbesondere war es nur auf dem Wege hundertfältiger Combinationen möglich, die Triacidlösung zu finden, der es bis heute, in ihrer ursprünglichen Form oder in geringen Modificationen, beschieden ist, eine hervorragende Rolle auf den verschiedenen Gebieten der Histologie zu spielen.

Die mit Hülfe dieser Methoden aufgestellte Einteilung der Zellgranula des Blutes nach ihren verschiedenen chemischen Affinitäten gilt auch heute noch als das wertvollste und einzig brauchbare Gruppierungsmittel der Leucocyten. Von Anfang an hat Ehrlich mit allem Nachdruck betont, dass verschiedenen Zellarten verschiedene Granula zukämen, die nicht nur durch ihr färberisches Verhalten, sondern auch durch eine verschiedene Reaction gegenüber Lösungsmitteln auseinandergehalten werden können.

Gerade in dieser Beziehung bedeutet Altmann's Methode, die sich eines complicierten Härtungsverfahrens und einer einzigen, stets gleichartigen Färbung bedient, einen Rückschritt insofern, als sie geeignet ist, das Princip der specifischen Eigenart jeder Körnung zu verdecken.

Ein weiterer Nachteil des Altmann'schen Härtungsmodus beruht darin, dass durch dasselbe Eiweisskörper der Zellen in rundlicher Form ausgefällt werden, die sich bei der darauffolgenden Behandlung anfärben. Dadurch wird es ausserordentlich schwierig, zu unterscheiden, was präformiert, was Artefact ist. Seit der Publication A. Fischer's, in der die Entstehung von granulaförmigen Kunstproducten unter dem Einfluss verschiedener Reagentien experimentell dargethan wird, sind denn auch Zweifel an der Reellität der Altmann'schen Gebilde von verschiedenen Seiten lebhaft geltend gemacht worden. Im Gegensatz hierzu ist das von Ehrlich angewandte Trockenverfahren ganz einwandsfrei. Granula können durch Eintrocknung nicht künstlich erzeugt werden, und es entsprechen die gefärbten Bilder ja auch genau dem, was man im frischen, lebenden Blute sieht. Der grösste Wert der Trockenmethode liegt aber darin, dass die chemische Individualität des einzelnen Kornes gänzlich unbeeinflusst bleibt, so dass alle chemischen Differenzierungsversuche an einem nahezu unveränderten Object geschehen.*)

Ein anderer Weg, einen Einblick in das Wesen der Granula zu erhalten, beruht auf dem Princip der vitalen Färbung. Die ersten Versuche, Granula im lebenden Tiere zu färben, wurden durch die besonders in der Neurologie zu so grosser Bedeutung gelangte „vitale Methylenblau-Färbung" (Ehrlich) angeregt. Eine der ersten diesbezüglichen Veröffentlichungen ist wohl die von O. Schultze, der Froschlarven in dünne Methylenblaulösung setzte und nach kurzer Versuchsdauer Blaufärbung von Granulis, besonders des Darmes, der roten Blutkörperchen und anderer Zellarten fand. Jedoch auch diese Methode kann, wie Ehrlich bei seinen Methylenblaustudien vielfach erfahren hat, nicht als ganz einwandsfrei gelten, insofern, als das Methylenblau bei längerer Versuchsdauer häufig körnige Niederschläge bildet, die mit Granulis verwechselt werden können. Auf diesen Punkt richten sich ausführlichere Auseinandersetzungen Teichmann's, welcher die Mehrzahl der von Schultze beschriebenen Granula als Kunstgebilde bezeichnet.

In hervorragendem Masse für das Studium der vitalen Granulafärbung geeignet ist das von Ehrlich empfohlene und seitdem von Przesmycki, Prowazek, S. Mayer, Solger, Friedmann, Pappen-

*) Das Altmann'sche Ausfrierungsverfahren würde dieser von Ehrlich immer wieder aufgestellten Forderung entsprechen. Es bietet aber so grosse technische Schwierigkeiten, dass es sich bis jetzt keinen Eingang verschaffen konnte.

heim u. a. mit Erfolg verwendete Neutralrot. Dieser von O. N. Witt aus Nitrosodimethylanilin und Metatoluylendiamin hergestellte Farbstoff ist das salzsaure Salz einer Farbbase, das sich in reinem Wasser mit fuchsinroter Farbe löst, welches aber in schwach alkalischer Lösung — schon die Alkalescenz des Brunnenwassers reicht hierfür aus — gelborange wird.

Das Neutralrot ist nun dadurch ausgezeichnet, dass es eine geradezu maximale Verwandtschaft zu der Mehrzahl der Granula besitzt. Selbst in einigen Pflanzenzellen gelang es Ehrlich, mit Hülfe dieses Farbstoffes Granula darzustellen. Dabei ist seine Anwendungsweise die denkbar einfachste, indem man bei höheren Tieren durch subcutane oder intravenöse Injection, ja durch Verfütterung mannigfaltige Granulafärbung erhält; bei Froschlarven und Weichtieren genügt es häufig, sie in dünnerer Lösung des Farbstoffes schwimmen zu lassen. Auch an „überlebenden" Organen gelingt die Färbung, und zwar am besten in der Weise, dass man kleine Stückchen in physiologischer Kochsalzlösung, der eine Spur Neutralrot zugesetzt ist, unter reichem Luftzutritt einige Zeit schwimmen lässt. Ist das Object makroskopisch gerötet, so ist es zur Untersuchung fertig.

Die schönsten Resultate geben natürlich Organe, die sich leicht zerzupfen lassen, z. B. Eier von Fliegen, Malpighi'sche Canäle der Insecten. Die Farblösung ist so zu wählen, dass der Färbungsact sich nicht zu lange hinzieht, andererseits aber ist eine nicht zu hohe Farbconcentration zu verwenden, etwa $^1/_{50000}$ bis $^1/_{100000}$, so dass die Zellkerne keinen Farbstoff anziehen. Zu erstreben sind Bilder, in denen von der Zelle ausschliesslich die Granula gefärbt sich darbieten, während Protoplasma und Kern ganz ungefärbt geblieben sind. Kunstproducte sind auch bei dieser Methode nicht völlig auszuschliessen und sind z. B. bei gerbstoffhaltigen Pflanzenzellen durch die Bildung und den Niederschlag von gerbstoffsaurem Farbsalz zu erklären. Jedoch ist es für den Geübten im Einzelfalle nicht schwer, die Kunstproducte als solche zu erkennen. Die Art der Körnelung, ihre typische Verteilung, die Vergleichung mit benachbarten Zellen, die Combination verschiedener Methoden, die Vergleichung desselben Objectes bei rein vitaler und bei „überlebender" Färbung, erleichtern das Urteil hierüber und sichern vor Missverständnissen.

Die Mehrzahl der Granula der Wirbeltiere wird durch das Neutralrot orangerot gefärbt, wie es dem schwach alkalischen Zustande dieser Gebilde entspricht. Viel seltener finden sich Körner, die sich im reinen Fuchsinton färben, und die mithin wohl eine schwach saure Reaction besitzen müssen.

Als eine wertvolle Unterstützung der Neutralrotfärbmethode empfehlen sich ebenfalls Combinationsfärbungen. So hat Ehrlich eine Doppelfärbung mit Neutralrot und Methylenblau angewendet, indem er Froschlarven in einer Neutralrotlösung, der eine Spur Methylenblau zu-

gesetzt war, verweilen liess. Er fand dann fast ausschliesslich rote Körnelungen, nur die Granula der glatten Darmmusculatur waren intensiv blau gefärbt. Mit Hülfe dreifacher Combinationen erzielte Ehrlich noch weitergehende Differenzierungen der lebenden Zellkörnchen. Es ist ganz zweifellos, dass ein eingehendes Studium dieser Neutralrotmethoden weitere wichtige Aufschlüsse über das Wesen und die Function der Granula fördern und in die feinsten Probleme des Zelllebens einführen wird. Schon unsere bisherigen Kenntnisse lassen uns zu bestimmten und durch Thatsachen zu begründenden Vorstellungen über die biologische Bedeutung der Zellgranula gelangen.

Schon in seiner ersten Publication hat Ehrlich die Granula als Stoffwechselproducte der Zellen bezeichnet, die sich innerhalb des Protoplasmas in fester Form ablagern, um zum Teil als Reservematerial zu dienen, zum Teil aus der Zelle ausgestossen zu werden. Nur vorübergehend hat Ehrlich diesen Standpunkt verlassen, und zwar auf Grund von Beobachtungen an Leberzellen, die in der bekannten Arbeit von Frerichs (1883, S. 43) ausführlich geschildert sind. Ehrlich hat hier gezeigt, dass in Trockenpräparaten von der glycogenreichen Leber eines Kaninchens die Leberzellen als voluminöse, polygone Elemente von gleichmässiger, homogen brauner Färbung erscheinen, die nach aussen durch eine schmale, scharf abgesetzte, rein gelbe Membran begrenzt sind. An Zellen, die nicht zu glycogenreich waren, konnte man sich überzeugen, dass in dem homogenen, glycogenbraunen Inhalt der Zelle kleine, rundliche, rein gelbe Partikelchen abgelagert waren, die offenbar protoplasmatischer Natur waren. „Die Anwendung von Färbemitteln ergab, dass die hyaline, glycogenführende Füllmasse der Zelle unter keinen Umständen tingibel sei, dass dagegen die Membran und die oben erwähnten in der Zelle vorhandenen Körnchen leicht sich in allen möglichen Farbstoffen anfärbten. Weiterhin gelang es, mit Hülfe von Farbstoffen nachzuweisen, dass die Membran chemisch von den Körnchen unterschieden sei, indem sich bei Anwendung von Eosin-Aurantia-Indulin-Glycerin die Membran schwärzlich, die Körnchen aber rotorange färbten.“

An diese Beobachtungen knüpfte Ehrlich damals wörtlich die Folgerung, „dass in Wirklichkeit in der gefütterten Leber die Zellen eine schmale, protoplasmatische Membran und einen homogenen, glycogenführenden Inhalt besitzen, dem der Kern und runde Körnchen (functionierenden?) Protoplasmas eingelagert sind.

„Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit dem, was die neuere Forschung über Zellen festgestellt, so ist es leicht, den Ort des Glycogens aufs schärfste festzustellen. Kupffer hat — und dies ist jetzt als ein

allgemein gültiges Gesetz erkannt — zunächst für die Leberzelle constatiert, dass ihr Zellinhalt einen mikroskopisch einheitlichen Körper nicht darstelle. Am überlebenden Object fand er neben dem Kern zwei deutlich von einander unterscheidbare Substanzen, eine hyaline, der Masse nach überwiegende Grundsubstanz, und eine spärlichere, feinkörnig fibrilläre, die in die erstere eingebettet ist. Die erstere nennt Kupffer Paraplasma, die letztere Protoplasma. Bei Erwärmung der Objecte auf circa 22° C. traten im Netzwerk deutliche, wenn auch träge Bewegungen auf. Dass von den beiden geschilderten der körnig netzigen — dem Protoplasma — die grössere Bedeutung zukomme, kann gar nicht bezweifelt werden, und man dürfte nicht fehlgehen, wenn man in den Körnungen des Netzes das Centrum der eigentlichen (specifischen) Zellfunction annimmt. Auf jeden Fall dürfte es sich empfehlen, diese Gebilde, die in der Leberzelle in Form distincter runder oder ovaler, in Jod vergilbender und auch sonst leicht und intensiv anfärbbarer Körnchen nachweisbar sind, mit einem besonderen Namen, etwa dem der Mikrosomen (Hanstein) zu bezeichnen."

Es war nötig, diese ältere Arbeit hier ausführlich zu citieren, um zu zeigen, dass Ehrlich schon im Jahre 1883 die Granula als die eigentlichen Träger der Zellfunction bezeichnet hat, eine Anschauung, die viele Jahre später Altmann unter dem Namen der „Bioblastentheorie" vertreten hat. Mithin widerspricht Altmann's immer wiederholte Behauptung, dass vor ihm niemand den Granulis diese hohe Bedeutung beigemessen habe, dem durch das Vorangehende wohl zur Genüge aufgeklärten Sachverhalt.

Welche Bedeutung Altmann den Granulis, die er auch als „Ozonophoren" bezeichnete, schliesslich beimass, ergiebt sich aus seinen eigenen Worten (S. 39, 1. Aufl., „Die Elementarorganismen"):

„So haben wir in den Ozonophoren einen eigenthümlichen Begriff, welcher geeignet ist, den des lebenden Protoplasmas, wenigstens in Bezug auf seine vegetative Function, in sachlicher Weise zu ersetzen, und welcher im Stande ist, uns gegenüber den vielgestaltigen Vorgängen des organischen Stoffwechsels als Unterlage zu dienen. Fassen wir die Fähigkeiten der Ozonophoren noch einmal kurz zusammen, so vermögen sie durch Sauerstoffübertragung sowohl Reductionen wie Oxydation auszuführen und auf diese Weise die Spaltungen und Synthesen des Körpers zu erwirken, ohne dass sie selbst ihre Individualität einbüssen."

Inzwischen hatte Ehrlich verschiedene Beobachtungen gemacht, die mit seiner eigenen früheren Hypothese und Altmann's weitgehenden Schlüssen sich durchaus nicht in Einklang bringen liessen. Besonders hatten ihn Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus belehrt, dass „Ozonophoren" ein integrierender Bestandteil der Zellen

überhaupt nicht sein könnten. Dazu kam die Thatsache, dass normalerweise Zellen vorkommen, in denen man mit den üblichen Methoden gar keine Granula erkennen kann. Schliesslich machte eine pathologische Beobachtung es unmöglich, die Anschauung von den Granulis als Trägern der Zellfunction aufrecht zu erhalten. Bei der Untersuchung eines Falles von perniciöser Anaemie (vergl. „Farbenanalytische Untersuchungen") fand Ehrlich nämlich die polynucleären Zellen des Blutes und des Knochenmarkes und ihre Vorstufen frei von jeder neutrophilen Körnelung. Auf diesen Befund hin kehrte Ehrlich zu seiner ursprünglichen Annahme, die Granula seien Secretionsproducte der Zellen, zurück und präcisierte seinen Standpunkt damals mit folgenden Worten:

„Würden die neutrophilen Körnchen, wie dies Altmann will, wirklich Gebilde darstellen, die die Zelle mit Sauerstoff versorgen, so wäre ein Befund, wie wir ihn hier erhoben haben, ausgeschlossen, indem dann mit dem Verschwinden der Körnchen Tod der Zelle eintreten müsste. Vom Standpunkte der Secretionstheorie lässt sich dagegen der geschilderte Befund leicht erklären: ebenso wie unter bestimmten Bedingungen die Fettzelle ihren Inhalt vollständig einbüssen kann, ohne abzusterben, ebenso wird die Knochenmarkzelle gelegentlich, wenn etwa das Blut ihr die notwendigen Vorstufen nicht liefert, neutrophile Granula nicht mehr bilden können und so sich in eine körnchenfreie Zelle umwandeln müssen."

Für die Auffassung der Granula als eigentliche Stoffwechselproducte der specifischen Thätigkeit der Zellen sprechen insbesondere die grossen chemischen Unterschiede, die die Granula gegeneinander besitzen. Ehrlich hat diese Verhältnisse besonders an den Blutzellen aufgedeckt und gefunden, dass die Granula derselben nicht nur durch ihre Farbenreactionen, sondern auch durch Form und Löslichkeit so sehr von einander sich unterscheiden, dass man scharfe Trennungen unter ihnen vornehmen muss.

Während z. B. die meisten Granula mehr weniger rundliche Gebilde darstellen, findet man bei manchen Tierclassen, z. B. bei Vögeln, als Analoga der Granula des Säugetierblutes Gebilde, die sich durch eine ausgesprochene Krystallform und starke Oxyphilie auszeichnen. Auch der in den Mastzellenkörnern enthaltene Stoff tritt bei manchen Tierspecies in rein krystallinischer Gestaltung auf.

Die Grösse des einzelnen Kornes ist für jede Art von specifischer Granulation — nur die Mastzellen bilden hiervon eine Ausnahme — bei jeder Tierspecies eine bestimmte. Die eosinophile Körnelung erreicht z. B. ihre bedeutendste Grösse beim Pferde, wo sich wahre Riesenexemplare vorfinden.

Das Vorkommen granulahaltiger farbloser Blutzellen ist bei den verschiedensten Tierclassen nachgewiesen, und selbst im Blute vieler wirbellosen Tiere, insbesondere bei Lamellibranchiaten, Polychaeten, Pedaten, Tunicaten, Cephalopoden werden sie, wie Knoll gezeigt hat, angetroffen.

Über die Wirbeltiere, namentlich der höheren Classen, liegen genaue und vielfältige Untersuchungen nach dieser Richtung vor. So kennen wir bei den Vögeln zwei oxyphile Körnelungen, von denen die eine in Krystallform, die andere in der gewöhnlichen Kornform den Zellen eingelagert ist. In der Säugetierclasse besitzt die Mehrzahl der untersuchten Tiere granulierte polynucleäre Zellen, und erst jüngst hat Hirschfeld diesem Gegenstande eine eingehende, viele bemerkenswerte Einzelheiten enthaltende Arbeit gewidmet. Auch er fand bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere die polynucleären Zellen mit neutrophilen Granulis ausgestattet, nur bei einem Tier, der weissen Maus, hat er diese, beziehungsweise ihnen analog zu setzende Granulationen gänzlich vermisst.

Nach den Untersuchungen, die Dr. Franz Müller vor einigen Jahren in Ehrlich's Laboratorium angestellt hat, müssen wir diese Angabe Hirschfeld's als nicht zutreffend bezeichnen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang es Dr. Müller, eine Methode zu finden (über die er seinerzeit berichten wird), mittels deren es ihm gelang, in den polynucleären Zellen der Maus zahlreiche, wenn auch sehr feine Granula zu finden. Dieser Fall zeigt, dass es nicht gestattet ist, die Abwesenheit von Granulis anzunehmen, wenn die gewöhnliche Färbungsmethode nicht sofort zum Ziele führt. Denn ebensowenig wie für alle Bakterienarten giebt es für alle Granula eine Universalmethode der Darstellung. Müssen doch alle Körnchen, die aus leicht löslicher Substanz bestehen, bei der gewöhnlichen Triacidmethode scheinbar verschwinden und so ein homogenes Zellprotoplasma vortäuschen.

Mit diesen Ausführungen soll aber natürlich nicht das Vorkommen körnchenfreier polynucleärer Zellen bei gewissen Tierclassen in Abrede gestellt werden. Dass solche Zellen neben körnchenführenden z. B. beim Hunde vorkommen, giebt Hirschfeld an, indem er daran weitgehende Folgerungen über die Bedeutung der Granula knüpft. Auf Grund der Kurloff'schen Arbeit (siehe S. 56 ff.) müssen wir dem gegenüber betonen, dass nichts dafür spricht, dass die körnchenfreien polynucleären Zellen mit den körnchenhaltigen identisch sind. Wenigstens ist von Kurloff für das Meerschweinchenblut der Nachweis erbracht worden, dass diese beiden verschiedenartigen Elemente aufs schärfste von einander zu trennen sind und eine ganz verschiedene Genese haben.

Besonders wichtig für die Auffassung von dem Wesen der Granula ist der Umstand, dass sie im allgemeinen bei allen Tierspecies nur in

den Zellen des Blutes enthalten sind, welche zur Auswanderung bestimmt und befähigt sind. Dass der Emigration der granulierten Zellen ein gewisser nutritiver Charakter beizumessen ist, ist eine sehr naheliegende, kaum abzuweisende Annahme, und hierzu dürften naturgemäss gerade Zellen mit reichlichem Gehalt an Reservestoffen besonders geeignet sein. Dagegen entbehren die Lymphocyten, die nicht auswandern können, fast insgesamt der specifischen Granulationen.

Ein weiterer Hinweis, dass die Körnelungen wirklich im Zusammenhange mit einer specifischen Zellthätigkeit stehen, liegt in dem Umstande, dass eine Zelle immer nur Träger einer specifischen Granulation ist. Die gegenteiligen Angaben, dass neutrophile und eosinophile Granulation oder eosinophile und Mastzellenkörnung in einer und derselben Zelle vorkommen, weist Ehrlich auf Grund ausgedehnter, speciell auf diesen Gegenstand gerichteter Untersuchungen als unbegründet zurück; auch den Übergang einer pseudoeosinophilen Zelle des Kaninchens in eine wahre eosinophile hat Ehrlich nie eintreten sehen.*) Dass ein solcher Übergang nicht stattfindet, kann man am schärfsten durch die Benützung der Thatsache erweisen, dass die verschiedenen Granulationen gegenüber Lösungsmitteln sich durchaus verschieden verhalten. Man kann z. B. mit Hilfe von Säuren die pseudoeosinophilen Granula gänzlich aus den Zellen extrahieren, während die eosinophilen Körnchen bei diesem Vorgang sich intact erhalten und nun isoliert gefärbt werden können.

Den schärfsten Beweis dafür, dass die neutrophilen, die eosinophilen und die Mastzellen durch die originäre Verschiedenheit des Protoplasmas, für welche die Granulation nur einen, besonders greifbaren Ausdruck darstellt, von einander durchaus getrennt sind, liefert das Studium der verschiedenen Formen der Leucocytose. Hier zeigt sich, wie im folgenden Capitel ausführlich nachgewiesen werden wird, dass die neutrophilen und die eosinophilen Leucocyten sich in ihrer chemotactischen Reizempfänglichkeit ganz verschieden verhalten. Diejenigen Sub-

*) Die Veranlassung zu diesbezüglichen Missverständnissen bilden die tinctoriell verschiedenartigen Entwicklungsstadien der Granula, wie wir S. 73 ausführlich auseinandergesetzt haben. — Wie wenig die tinctoriellen Verschiedenheiten allein ausreichend sind, die chemische Identität einer Granulation zu bestimmen, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man die Granula der anderen Organe in Betracht zieht. Es wird doch niemand behaupten wollen, dass gelegentlich einmal eine Leber-, Muskel- oder Gehirnzelle Pankreatin secernieren könnten, nur aus dem Grunde, weil bei verschiedenen Färbungsmethoden die Granula des Pankreas sich ähnlich und gleichartig färben wie die der genannten Zellen. — Wir wollen hier ausdrücklich hervorheben, dass wir einen einheitlichen Charakter jeder Art von Körnelung in voller Schärfe nur für die Zellen des Blutes annehmen, die ja eine verhältnissmässig einfache Function haben; dass aber in den höchst complicierten Drüsenzellen, die zu gleicher Zeit verschiedenen Functionen entsprechen müssen, mehrere Arten von Granulis enthalten sein können.

stanzen, welche für die eine Zellgruppe energisch positiv oder negativ chemotactisch wirken, sind für die andere in der Regel indifferent; häufig findet sich sogar ein geradezu gegensätzliches Verhalten, indem Stoffe, welche die eine Art chemisch anlocken, die andere abstossen. Noch grösser ist in dieser Beziehung der Abstand der Mastzellen von den beiden anderen Zellgruppen; denn sie werden, so weit bisher Untersuchungen vorliegen, durch die auf die neutrophilen oder eosinophilen Zellen chemotactisch einwirkenden Substanzen überhaupt nicht beeinflusst.

Entsprechend dem Charakter der Granula als specifische Zellsecrete müssen die einzelnen Arten auch in ihren chemischen Eigenschaften von einander scharf zu scheiden sein. Die Granula der Blutkörperchen scheinen von einer relativ einfachen chemischen Zusammensetzung zu sein. Insbesondere haben wir Grund zu der Annahme, dass die krystallischen Körnungen wohl vorwiegend aus einer einzigen chemischen Verbindung bestehen, die gar nicht einmal hochorganisiert zu sein braucht, sondern ähnlich etwa wie Guanïn, Fett, Melanin u. s. w. ein relativ einfacher Körper zu sein scheint. Die übrigen Granula werden allerdings wohl eine complexere Zusammensetzung haben und vielfach ein Gemenge chemisch verschiedenartiger Stoffe darstellen. Die compliciertesten Granula des Blutes sind wohl die eosinophilen, die, wie an anderer Stelle schon erwähnt, ja auch histologisch von höherer Structur sind, indem eine peripherische Randschicht deutlich vom centralen Teil des Körnchens zu unterscheiden ist. Zu erwähnen ist, dass nach Barker die eosinophilen Körnelungen auch eisenhaltig zu sein scheinen.

Den Schlussstein in der Begründung der Hypothese von der Secretnatur der Granula würde die directe Beobachtung eines Secretionsvorganges an den granulaführenden Zellen bilden. Diese Untersuchungen bieten jedoch naturgemäss ausserordentliche Schwierigkeiten, insofern, als es nur durch das Zusammentreffen einer Reihe von glücklichen Umständen gelingen könnte, den Übertritt gelöster Granulamasse in die Umgebung zu verfolgen.

Am meisten Aussichten hierfür bieten noch die Mastzellen, da der specifische Stoff derselben durch seine eigentümliche metachromatische Färbung sehr scharf charakterisiert und auch dadurch besonders leicht zu erkennen ist, als er durch seine grosse Verwandtschaft zu basischen Farbstoffen auch bei einem sonst fast völlig entfärbten Präparat deutlich gefärbt bleibt. In der That findet man denn auch bei Mastzellen gar nicht so selten Bilder, die auf derartige Ausscheidungsvorgänge bezogen werden müssen.

Erstens sieht man zuweilen, dass die Mastzellengranulation sich innerhalb der Zellen auflöst und in gelöster Form in den Kern diffundiert. An Stelle des gewöhnlichen bekannten Mastzellenbildes (s. S. 51),

eines farblosen Kernes, der von einer intensiv gefärbten metachromatischen Körnelung umgeben ist, bietet sich ein kräftig und homogen in dem Ton der Mastzellenkörnung gefärbter Kern dar, umgeben von einem Protoplasma, welches nur noch Spuren von Körnchen aufweist.

Noch beweisender ist eine zweite Beobachtungsreihe, das Vorkommen eigentümlicher Höfe der Mastzellen, die von verschiedenen Seiten beschrieben worden sind. Zuerst hat Ehrlich diese Höfe in seinem Buche über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus kurz erwähnt. Vor einigen Jahren hat Unna, dem Ehrlich's Notiz darüber wohl entgangen war, den analogen Befund wie folgt geschildert: „An einigen neuerdings bearbeiteten, noch kleinen Knoten desselben Falles zeigen sich nämlich bei der neuen Mastzellenfärbung (polychromes Methylenblau, Glycerinäthermischung) die Mastzellen zum Theile über doppelt so gross wie gewöhnlich, und zwar durch Mitfärbung eines runden, grossen Hofes, in dessen Centrum die eigentliche, von jeher bekannte Mastzelle, bestehend aus blauem Kern und einem Hof tiefroter Körner, liegt. Stärkere Vergrösserung lehrt, dass der Hof, obwohl er genau dieselbe rote Farbe aufweist wie die Körner, nicht körnig, sondern äusserst fein spongiös ist. Es handelt sich mithin um ein diesen Mastzellen eigentümliches Spongioplasma."

Die von Unna beschriebene Erscheinung an den Mastzellen kann man auch künstlich hervorrufen, wenn man die mit dem sauerstoffhaltigen Analogon des Thionin, dem Oxonin, gefärbten Praeparate einige Zeit in Laevulosesyrup oder wässerigem Glycerin liegen lässt. Offenbar wird hierbei ein Teil des gefärbten Mastzellenstoffes gelöst und von der nächsten Umgebung festgehalten. Da aber Unna speciell über Mastzellen grosse Erfahrungen besitzt und die Methode ihrer Darstellung genau beherrscht, muss man annehmen, dass die von ihm beschriebenen Höfe praeformiert waren und nicht durch die Präparation entstanden sind.

Man muss daher daraus folgern, dass ein analoger Process schon im Leben sich abspielen kann, dass diese Höfe demnach den Ausdruck einer vitalen Secretion des specifischen Mastzellenstoffes in die Umgebung darstellen. *)

In dem Sinne einer secretorischen Leistung der Mastzellen ist ferner ein Befund zu deuten, den Prus bei der sogenannten Blutfleckenkrankheit der Pferde erhoben hat. Er beschreibt aus den haemorrhagischen

*) Während der Correctur erhalten wir Kenntniss von einer Arbeit Calleja's über die Mastzellen, aus der hervorgeht, dass schon S. Ramon Cajal die Höfe der Mastzellen erkannt und in demselben Sinne, wie oben auseinandergesetzt, gedeutet hat. Auch Calleja beschreibt diese Höfe, sowie die Methode ihrer Darstellung (Thioninfärbung und Aufbewahrung der Schnitte in Glycerin) ausführlich. Wir müssen allerdings betonen, dass wir, nach den obigen Darlegungen, diese Methode zum Nachweis präformierter Höfe nicht für geeignet halten.

Herden der Darmwand junge Mastzellen, an deren Rande Gebilde verschiedener Grösse auftraten, die durch ihre Färbung von den Mastzellen selbst sich wesentlich unterscheiden. Jedoch geht aus der ganzen Configuration und der Lagerung der Gebilde hervor, dass sie in den Mastzellen selbst entstanden sind, und Prus kommt zu dem Schlusse, „dass die degenerierenden jungen Mastzellen eine flüssige, respective halbflüssige Substanz secernieren, die in der Regel erst später an der Oberfläche, seltener auch schon innerhalb der Zelle erstarrt."

Auch an polynucleären neutrophilen oder eosinophilen Zellen kann man gelegentlich Beobachtungen machen, die dafür sprechen, dass die Substanz ihrer Granula nach aussen abgegeben wird. So fand Hankin im Kaninchenblut, in welchem er experimentell eine Leucocytose erzeugt hatte, eine deutliche progressive Abnahme der (pseudo-) eosinophilen Granula, wenn er die Blutproben einige Zeit im Thermostaten verweilen liess. Ferner lässt sich in Eiterherden beim Menschen, besonders wenn die Eiterung länger andauert oder der Eiter sich längere Zeit an der betreffenden Stelle befindet (Janowski), eine Rarefication der polynucleären neutrophilen Körnchen bis zum gänzlichen Verschwinden nachweisen, die ungezwungen nur durch die Abgabe der Körnchen an die Umgebung zu erklären ist.

Die Gesammtheit dieser Thatsachen und Überlegungen führt daher zu dem Schlusse, dass im allgemeinen die Granula der Wanderzellen dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Diese Elimination ist vielleicht eine der wichtigsten Functionen der polynucleären Leucocyten.

IV. Die Leucocytose.

Das Problem der Leucocytose gehört zu den am lebhaftesten erörterten Fragen der modernen Medicin. Eine erschöpfende Darstellung der ihr gewidmeten Arbeiten, Methoden und Ergebnisse könnte schon für sich allein einen ganzen Band füllen und würde den Rahmen einer Darstellung der Blutkrankheiten weit überschreiten. Wir können daher die wesentlichen Gesichtspunkte nur in einigen kurzen Zügen hervorheben und ausführlicher nur auf die rein haematologische Seite der Frage eingehen.

Virchow bezeichnete mit dem Namen „Leucocytose" die vorübergehende Erhöhung der Zahl der Leucocyten im Blut und lehrte ihr Vorkommen in einer grossen Zahl von physiologischen und pathologischen Zuständen. In der Folgezeit schenkte man besonders dem Auftreten der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten erhöhte Aufmerksamkeit, und

den Forschungen der letzten 15 Jahre auf diesem Gebiet verdanken wir die wichtigsten Aufschlüsse über die **biologische Bedeutung** dieses Symptoms. Vor allem ist es Metschnikoff's Verdienst, durch seine Phagocytentheorie in dieser Richtung bahnbrechend gewirkt zu haben, und wenn diese Theorie auch in vielen wesentlichen Punkten erschüttert worden ist, so hat sie doch anregend und befruchtend auf das ganze Forschungsgebiet gewirkt.

Wenn man die Metschnikoff'sche Lehre in wenigen Strichen zeichnen will, so kann es nur durch eine Umschreibung des überaus prägnanten Wortes „Phagocyten, Fresszellen" geschehen. In diesem Ausdruck giebt sich die Anschauung kund, dass die Leucocyten den Körper gegen schädliche Mikroorganismen in der Weise verteidigen, dass sie die Bacterien mit Hülfe ihrer Pseudopodien einfangen, in sich aufnehmen und so der Möglichkeit, nach aussen zu wirken, berauben. Der Ausgang einer Infectionskrankheit hänge lediglich davon ab, ob für diese Function eine der Invasion von Keimen entsprechende Menge von Leucocyten im Blut vorhanden sei.

Diese bestechende Theorie Metschnikoff's hat durch die weiteren Forschungen ganz wesentliche Einschränkungen erfahren. Denys, Buchner, Martin Hahn, Goldscheider und Jacob, Löwy und Richter und viele andere haben in zahlreichen Arbeiten dargethan, dass die wichtigste Waffe der Leucocyten nicht die mechanische der Pseudopodien ist, sondern dass ihre chemischen Producte („Alexine", Buchner) dem Organismus das wirksamste Verteidigungsmittel liefern. Mit Hülfe der von ihnen abgesonderten bactericiden oder antitoxischen Stoffe paralysieren sie die von den Bacterien producierten Toxine und machen so den Gegner durch Zerstörung seiner Angriffswaffen unschädlich, selbst wenn sie ihn selbst nicht vernichten.

Die Erklärung dafür, dass die Leucocyten bei bacteriellen Erkrankungen fast immer im Blut vermehrt auftreten, sieht sowohl die chemische als die Phagocytentheorie der Leucocytose in dem von Pfeffer entdeckten Princip der Chemotaxis, nach welchem die Bacterien, beziehungsweise ihre Stoffwechselproducte, die in den blutbereitenden Organen aufgestapelten Zellen durch chemische Reizung anzulocken im stande sind („positive Chemotaxis"). In den Fällen, in denen eine Verminderung der Leucocyten im Blut gefunden wird, ist dies die Folge einer Abstossung der Zellen durch die genannten Körper: negative Chemotaxis.

Als man weiterhin an die experimentelle Erforschung der Leucocytose ging und sie ganz entsprechend der bei den Infectionskrankheiten auftretenden auch durch Injection verschiedener chemischer Substanzen (Bacterienproteïne, Albumosen, Organextracte u. s. w.) herbeiführen

lernte, ergab sich, dass die Erklärung der Vorgänge durch die Chemotaxis noch mancher Ergänzung bedurfte. Löwit wies nämlich nach, dass nach der Zuführung derartiger Stoffe zwei verschiedene Stadien in dem Verhalten der Leucocyten zu unterscheiden waren. Voran ging ein Stadium, in welchem sie vermindert waren („Leukopenie", Löwit), und zwar derart, dass nur die polynucleären Zellen niedrigere Zahlen aufwiesen, während die Lymphocyten sich normal verhielten. Hieran schloss sich die Phase der Vermehrung der weissen Blutkörperchen, und zwar ebenfalls wieder ausschliesslich der polynucleären Zellen: die polynucleäre Leucocytose. Dieses Verhalten schien darauf hinzudeuten, dass die erste Periode der Ausdruck einer durch die fremden Stoffe herbeigeführten Zerstörung der weissen Blutkörperchen sei, und dass erst die aufgelösten Producte der letzteren chemotactisch die Einwanderung neuer Leucocyten veranlassten. Gegen diese Auffassung erhoben sich aber wieder neue Einwände. Insbesondere zeigten Goldscheider und Jacob durch exacte Versuche, dass die vorübergehende Leukopenie des Blutes gar nicht eine wahre, sondern nur eine scheinbare ist, bedingt durch eine veränderte Verteilung der weissen Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems. Während nämlich in den peripherischen Gefässen, aus denen das zu untersuchende Blut in der Regel gewonnen wird, in der That eine Herabsetzung der Leucocytenzahl, „Hypoleucocytose", vorhanden war, fand sich in den Capillaren innerer Organe, besonders der Lungen, eine ausgesprochene Vermehrung der Leucocyten: „Hyperleucocytose".

Noch andere gewichtige Momente sprechen gegen die grosse principielle Bedeutung, die Löwit der Leukopenie beigelegt hat. Es ist ja a priori gar nicht einzusehen, dass die verschiedenen Stoffe, die bei dem fundamentalen Röhrchenversuch eine deutliche chemotactische Wirkung auf die Leucocyten ausüben können, unter anderen Umständen dazu erst der Vermittlung der Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen bedürfen sollten. Ausserdem sprechen im allgemeinen klinische Erfahrungen gegen die Löwit'sche Theorie. Denn so häufig man bei Infectionskrankheiten die Hyperleucocytose zu beobachten Gelegenheit hat, so selten sehen wir ein vorübergehendes leukopenisches Stadium.

Dieser Widerspruch mit den von Löwit im Experiment erhobenen Befunden klärt sich leicht auf, wenn man bedenkt, wie sehr sich die Versuchsanordnung von dem natürlichen Krankheitsprocesse unterscheidet. Dort wird mit einem Schlage das Versuchstier durch intravenöse Injection mit dem schädlichen Stoff überschüttet, und eine heftige acute Reaction des Gefäss- und Blutsystems ist die selbstverständliche Folge: bei der natürlichen Infection gelangen ganz allmählich sich einschleichende und anschwellende Giftmengen zur Wirkung, und wahrscheinlich deshalb ist die

Hypoleucocytose bei normalem Verlauf der Infectionskrankheiten viel seltener als bei der brüsken Anordnung des Experimentes.

Über die klinische Bedeutung der Leucocytose, besonders für den Verlauf der Infectionskrankheiten und die einzelnen Stadien derselben, ist ein ungeheures Beobachtungsmaterial zusammengetragen. Greifen wir aus diesem als das am besten studierte Beispiel die Pneumonie heraus, so ist das constante Vorkommen der Leucocytose beim typischen Ablauf dieser Krankheit unbestritten; etwa bis zur Krisis pflegt sie anzudauern, um von da ab wieder einer Verminderung der Leucocytenzahl bis unter die Norm Platz zu machen. Von eminenter Bedeutung sind die Beobachtungen über ein Ausbleiben der Leucocytose gerade in besonders schweren oder letal endigenden Fällen (Kikodse, Sadler, v. Jaksch, Tschistowitch, Türk u. a.).

Auch bei vielen anderen Krankheiten wurde die Beobachtung gemacht, dass die Hyperleucocytose in der Regel nur in den Fällen ausblieb, die als besonders schwer zu betrachten waren oder irgendwie atypisch in ihrem Verlauf sich verhielten. Durch das Experiment haben denn auch für verschiedene Infectionen mehrere Untersucher (Löwy und Richter, M. Hahn, Jacob) darthun können, dass die arteficielle Hyperleucocytose den Verlauf einer Infection in günstigem Sinne beeinflusst. Die Frage, in welcher Weise dieser Vorgang zum Schutze des Körpers beiträgt, ist gerade in der Gegenwart in lebhaftem Fluss und führt zu den schwierigsten Problemen der Biologie.

Der **morphologische Charakter der Leucocytose** ist durchaus kein einheitlicher, und wir müssen je nach der Art der Zellen, die eine Vermehrung aufweist, verschiedene Gruppen der Leucocytenvermehrung scharf von einander trennen.

Entsprechend den Anschauungen, die wir in den vorausgehenden Abschnitten vertreten haben, fassen wir bei jeder Vermehrung der farblosen Elemente im Blute den Gesichtspunkt als den wesentlichsten ins Auge, ob Zellarten vermehrt sind, die einer Eigenbewegung fähig sind und, chemotactischen Reizen folgend, activ in die Blutbahn einwandern können (**„active Leucocytose“**), oder ob die Zahl solcher Zellen erhöht ist, denen eine selbständige Locomobilität nicht zuerkannt werden kann, die also nur passiv, durch mechanische Kräfte in die Blutbahn eingeschwemmt werden (**„passive Leucocytose“**).

Die passive Form der Leucocytose entspricht den verschiedenen Formen der Lymphaemie, und zwar sowohl der im Verlauf verschiedener Erkrankungen, als der bei der Leukaemie vorkommenden Vermehrung der Lymphocyten. In dem Abschnitte über die Lymphdrüsen (siehe S. 70)

haben wir diese Anschauung eingehend begründet und besonders hervorgehoben, dass eine aus Lymphzellen bestehende Eiterung nicht existiert.

In scharfem Gegensatze hierzu giebt es als ein Analogon für jede specifische Form der activen Leucocytose auch specifische Entzündungsproducte (Eiter, Exsudate), die aus der gleichen Zellart zusammengesetzt sind.

Wir trennen die active Leucocytose in folgende Untergruppen:

α) polynucleäre Leucocytosen:
1. polynucleäre neutrophile Leucocytose,
2. polynucleäre eosinophile Leucocytose;

β) gemischte Leucocytosen mit Beteiligung körnchenführender mononucleärer Elemente: „Myelaemie".

α 1) Die polynucleäre neutrophile Leucocytose.

Von den Formen der activen Leucocytose ist die bei weitem häufigste die erste, bei der die polynucleären neutrophilen Leucocyten vermehrt sind. Eine grosse Reihe der verschiedensten Zustände und Einflüsse führen zu ihrer Entstehung.

Virchow, der Entdecker der Leucocytose, hatte die Anschauung vertreten, dass dieselbe auf einer erhöhten Reizung der Lymphdrüsen beruht. Die Reizung der Lymphdrüsen bestehe darin, „dass dieselben in eine vermehrte Zellenbildung gerathen, dass ihre Follikel sich vergrössern und nach einiger Zeit viel mehr Zellen enthalten als vorher". Die Schwellung der Lymphdrüsen habe eine Zunahme der Lymphkörperchen in der Lymphe zur Folge, und dadurch wieder eine Zunahme der farblosen Blutkörperchen im Blute.

Dass dieser Standpunkt notwendigerweise aufgegeben werden musste, bewirkten Ehrlich's Untersuchungen, aus denen zuerst hervorging, dass vorwiegend die Einwanderung der polynucleären neutrophilen Zellen die Leucocytose hervorrufe. Genauere Zahlenangaben hierüber sind zuerst von Einhorn, der unter Ehrlich arbeitete, gemacht und später allgemein bestätigt worden. Entsprechend der einseitigen Vermehrung der neutrophilen Blutkörperchen, zeigt sich der Procentgehalt der Lymphocyten stets herabgesetzt, und zwar häufig in so hohem Grade, dass er bis auf 2% und noch tiefer sinkt. Hierbei ist im Auge zu behalten, dass der Procentgehalt der Lymphzellen stark vermindert sein kann, ohne dass ihre absolute Zahl eine Veränderung erfahren hat. Es ist aber auch sicher nachgewiesen, dass gelegentlich mit der polynucleären Leucocytose auch eine Erniedrigung der absoluten Zahl der Lymphocyten einhergehen kann. Schon Einhorn hat einen derartigen Fall beschrieben, und jüngst

erst hat Türk durch eine Fülle zahlenmässiger Bestimmungen diese Thatsache erhärtet*).

Die eosinophilen Zellen sind bei der gewöhnlichen polynucleären neutrophilen Leucocytose in der Regel absolut vermindert, wie Ehrlich schon in seiner ersten Mitteilung über diesen Gegenstand hervorgehoben hat. Die Verminderung ist häufig eine sehr hochgradige, oft sogar absolute.

Einige wenige Erkrankungsformen zeigen aber neben der polynucleären neutrophilen Leucocytose eher eine Vermehrung der Eosinophilen, wie wir im nächsten Abschnitte im einzelnen besprechen werden.

Nach ihrem klinischen Vorkommen kann man die polynucleäre neutrophile Leucocytose — die Leucocytose *κατ' ἐξοχήν* — in mehrere Gruppen teilen. Wir unterscheiden:

A. Die physiologische Leucocytose,

die bei Gesunden als ein Ausdruck physiologischer Zustandsänderungen des Organismus auftritt. Hierher gehört die Verdauungsleucocytose, die Leucocytose nach körperlichen Anstrengungen (Schumburg und Zuntz) oder nach kalten Bädern, ferner die Schwangerschaftsleucocytose.

B. Die pathologische Leucocytose.

1. Die bei infectiösen Processen vorkommende Vermehrung der polynucleären Zellen, die man vielfach nach dem Princip: „a potiori fit denominatio“ als entzündliche bezeichnet hat. Besonders wichtig ist es, dass die Mehrzahl der fieberhaften Infectionskrankheiten, Pneumonie, Erysipel, Diphtherie, septische Zustände verschiedenster Ätiologie, Parotitis, Rheumatismus articularis acutus u. v. a., von einer ausgesprochenen, mehr weniger hochgradigen Leucocytose begleitet sind. Eine bemerkenswerte Sonderstellung nehmen in dieser Beziehung nur der uncomplicierte Typhus abdominalis und die Masern ein, bei denen die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen vermindert ist, und zwar lediglich auf Kosten der polynucleären neutrophilen Zellen. Über die genannten Einzelheiten, sowie über den Verlauf und das Abklingen der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten verweisen wir auf die eingehende Monographie Türk's. Hier sei aus Türk's Beobachtungen nur noch hervorgehoben, dass im Endstadium des leucocytären Processes, welches bei kritisch ablaufenden Krankheiten in die Zeit der Krisis fällt, häufig auch mononucleäre neutrophile Zellen und Reizungsformen im Blute auftauchen. In noch späteren

*) Es ist selbstverständlich, dass eine gewöhnliche Leucocytose sich auch mit einer Lymphaemie combinieren kann. Wir haben schon an anderer Stelle erwähnt (siehe S. 68), dass z. B. bei der Verdauungsleucocytose oder bei Darmerkrankungen des Kindes ein derartiges Zusammentreffen stattfindet.

Stadien, in denen das Blut wieder annähernd normal zusammengesetzt ist, findet man sehr häufig eine allmählich zunehmende und wieder abklingende Vermehrung der Eosinophilen mittleren Grades (Zappert u. a.). Stiénon, der dem Verhalten der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten ebenfalls specielle Untersuchungen gewidmet hat, stellt dieses Verhalten sehr schön und anschaulich in seinen Curventafeln dar.

2. Die „toxische Leucocytose", die sich besonders häufig bei Vergiftungen mit den sogenannten Blutgiften findet. Diese wichtige Gruppe hat in der Literatur noch nicht eine ausreichende Bearbeitung gefunden. Im allgemeinen scheint die Mehrzahl der Blutgifte, Kali chloricum, die Derivate des Phenylhydrazin, Pyrodin, Phenacetin, auch beim Menschen ausser der Zerstörung der roten Blutkörperchen eine erhebliche Vermehrung der Leucocyten hervorzurufen, wie experimentell auch von Rieder bestätigt worden ist. Wir sahen hochgradige Vermehrung der weissen Blutkörperchen nach Arsenwasserstoffvergiftung, nach Vergiftung durch Kali chloricum, ferner bei einem Fall von tödtlich endigender Haemoglobinurie (Sulfonalvergiftung?) *), sowie nach lang andauernder Chloroformnarkose.

3. Die Leucocytose, die acute und chronische anaemische Zustände, namentlich posthaemorrhagische, begleitet. (Genaueres hierüber vergleiche im speciellen Teil dieses Bandes.)

4. Die kachectische Leucocytose, bei malignen Tumoren, Phthise u. a. — — —**)

Es würde hier zu weit führen, wollten wir des genaueren auf die specielle klinische Bedeutung der Blutuntersuchung bei den verschiedenen Krankheitsformen eingehen, und verweisen hierbei auf die ausgezeichnete, eingehende monographische Darstellung der Leucocytose von Rieder und die Arbeiten von Zappert und Türk. Hier wollen wir nur die wichtigsten Punkte berühren.

α) Die differentialdiagnostische Bedeutung des leukopenischen Blutbefundes bei Typhus abdominalis gegenüber anderen Infectionskrankheiten und der Masern gegenüber Scharlach.

---

*) Die Präparate dieses Falles verdanken wir Herrn Prof. Stern (Breslau).

**) Die sogenannte agonale Leucocytose können wir jedoch nicht hierher rechnen, da wir in ihr überhaupt nicht eine echte Leucocytose sehen, sondern nur den Ausdruck eines durch den agonalen Zustand bedingten Darniederliegens der Circulation. Durch dieses wird besonders in den peripherisch gelegenen Körperteilen, die in der Regel zur klinischen Blutuntersuchung benutzt werden, eine Randstellung der weissen Blutkörperchen erzeugt, die das Bild einer Leucocytose vortäuscht.

β) Die prognostische Bedeutung der Zählung der weissen Blutkörperchen: so z. B. beeinflusst das Ausbleiben der Leucocytose die Prognose der Pneumonie ungünstig (Kikodse u. a.); hierher gehört auch das von C. S. Engel constatierte ominöse Auftreten zahlreicher Myelocyten bei Diphtherie (siehe S. 52).

Wenn wir schliesslich noch auf die **Entstehung der polynucleären neutrophilen Leucocytose** mit einigen Worten eingehen wollen, so können wir uns auf das an anderer Stelle über die Function des Knochenmarkes Gesagte beziehen.

An Kurloff's Untersuchungen anknüpfend, formulierte Ehrlich („Über schwere anaemische Zustände" 1892) seine Anschauungen hierüber wie folgt: „Das Knochenmark ist eine Brutstätte, in der sich aus mononucleären Vorstufen massenhafte polynucleäre Zellen bilden. Diese polynucleären Zellen besitzen vor allen Elementen die Fähigkeit, auszuwandern. Diese Fähigkeit kommt sofort zur Geltung, sobald im Blute chemotactische Substanzen kreisen, die die weissen Elemente anlocken. So erklärt sich ungezwungen das schnelle und plötzliche Auftreten massenhafter Leucocyten, das so viele Stoffe, insbesondere aber die durch Buchner als Leucocytenreize erkannten Bakterienproteïne bedingen. Ich sehe daher in Übereinstimmung mit Kurloff die Leucocytose als eine Function des Knochenmarkes an."

Theoretisch von grossem Interesse ist das gegensätzliche Verhalten, das zwischen eosinophilen und neutrophilen Zellen besteht. Auf der Höhe der gewöhnlichen Leucocytose vermindert sich die Zahl der eosinophilen Zellen oft bis zum Verschwinden, während sie beim Abblassen derselben in einer gegen die Norm vermehrten Zahl auftreten. Es geht hieraus hervor, dass eosinophile und neutrophile Zellen eine ganz verschiedene, in gewisser Richtung entgegengesetzte Reaction auf Reizstoffe besitzen müssen. Es scheint, dass für gewöhnlich die bei Krankheiten der Menschen auftretenden Stoffwechselproducte der Bakterien, die für die polynucleären neutrophilen Zellen positiv chemotactisch sind, auf die eosinophilen negativ chemotactisch wirken und vice versa*).

---

*) Von Interesse ist es auch, das Verhalten der eosinophilen Zellen bei der passiven Form der Leucocytose, der Lymphaemie, zu beobachten. Schon a priori kann man annehmen, dass beide Zustände sich sehr gut combinieren können. Nach den Feststellungen von C. S. Engel findet man bei congenitaler Lues von Kindern eine gleichzeitige erhebliche Vermehrung der Lymphocyten und eosinophilen Zellen. Man wird

Die Erklärung der einzelnen klinischen Formen der Leucocytose ist aus den voranstehenden Ausführungen von selbst ersichtlich. Das Zustandekommen der physiologischen und der entzündlichen Leucocytose ist ausschliesslich auf das Princip der chemotactischen Anlockung zurückzuführen; bei den anderen Formen spielen aber noch andere Momente, insbesondere die erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes oder ausgedehnte Umbildung von Fettmark in rotes Mark, die eine massenhafte Neubildung zur Folge haben, eine mehr oder weniger bedeutende Rolle.

α 2) Die polynucleäre eosinophile Leucocytose (einschliesslich der Mastzellen).

Die Kenntnis der eosinophilen Leucocytose ist noch verhältnismässig jungen Datums. Nachdem Ehrlich die constante Vermehrung der eosinophilen Zellen bei der Leukaemie nachgewiesen hatte, dauerte es geraume Zeit, bis auch bei andersartigen Erkrankungen eine Eosinophilie gefunden wurde, die sich jedoch in ihren wesentlichen Zügen von der leukaemischen unterschied. Die ersten hieher gehörigen Forschungen angebahnt zu haben, ist das Verdienst Friedrich Müller's, auf dessen Anregung Gollasch das Blut der Asthmatiker untersuchte, worin er eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen konnte. Hieran schlossen sich Untersuchungen von H. F. Müller und Rieder, die die Häufigkeit der Eosinophilie bei Kindern, sowie ihr Vorkommen bei chronischen Milztumoren entdeckten; ferner die bekannte Arbeit von Edm. Neusser, der eine ganz auffällige Vermehrung der oxyphilen Elemente beim Pemphigus nachwies und ungefähr gleichzeitig analoge Beobachtungen Canon's bei chronischen Hautkrankheiten. Aus der Flut der weiteren Arbeiten über diesen Gegenstand wollen wir hier nur die zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes von Zappert hervorheben. Aus dieser Monographie, die eine sorgfältige Sammlung des bis dahin vorliegenden Materials, sowie zahlreiche eigene Untersuchungen und Beobachtungen enthält, und die für jeden Forscher auf diesem Gebiete unentbehrlich ist, erhellt die grosse allgemeine und specielle klinische Bedeutung der eosinophilen Leucocyten.

Wir verstehen unter Eosinophilie eine einseitige Vermehrung der polynucleären eosinophilen Zellen im Blut. Eine Verwechslung dieser Form der Leucocytose mit der Leukaemie ist ganz un-

---

wohl kaum fehlgehen, wenn man in diesen Fällen die Lymphocytose auf die anatomischen Veränderungen der Lymphdrüsen schiebt und die Eosinophilie auf specifische chemotactische Anlockung zurückführt.

möglich, weil für die Annahme der letzteren noch eine ganze Reihe anderer charakteristischer Merkmale notwendig sind, wie wir im nächsten Abschnitt auseinanderzusetzen haben werden. Insbesondere darf man nicht, wie dies von mancher Seite geschehen ist, in der Anwesenheit mononucleärer eosinophiler Zellen im Blut einen absoluten Beweis für eine Leukaemie sehen, da sie auch in einzelnen Fällen gewöhnlicher Leucocytose gefunden werden.

Die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist stets nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute. Die Procentzahl, die normal 2 bis 4% aller Leucocyten beträgt, steigt bei der Eosinophilie auf 10, 20, 30% und darüber; in einem von Grawitz beschriebenen Fall fanden sich sogar 90%. Über die absolute Zahl belehren uns besonders eingehende Untersuchungen Zappert's, der diese am feuchten Präparat nach einer eigenen Methode anstellte. Als niedrigste normale Werte bezeichnet er 50—100 eosinophile Zellen im mm^3, als Mittelwerte 100 bis 200, als hochnormal 200—250. Die grösste absolute Zahl, die er überhaupt gefunden hat, betrug bei Leukaemie 29.000 im mm^3, die höchste Zahl bei einfacher eosinophiler Leucocytose (in einem Fall von Pemphigus) 4800. Reinbach fand sogar einmal circa 60.000 eosinophile Zellen im mm^3 in einem Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen.

Die polynucleäre eosinophile Leucocytose finden wir, von der bei gesunden Kindern beobachteten abgesehen, in mannigfachen Zuständen und trennen sie der Übersicht halber in mehrere Gruppen. Wir unterscheiden die Eosinophilie

1. bei Asthma bronchiale. Zuerst von Gollasch, dann von vielen anderen Untersuchern ist bei dieser Krankheit eine oft sehr erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 10 und 20% und darüber regelmässig gefunden worden. (Über den speciellen klinischen Verlauf der Eosinophilie beim Asthma s. w. u.)

2. Bei Pemphigus. Als erster berichtete Neusser, in manchen Fällen von Pemphigus eine ausserordentlich starke, geradezu specifische Eosinophilie gefunden zu haben. Von mehreren Seiten, insbesondere von Zappert, der einmal 4800 oxyphile im mm^3 fand, ist diese interessante Beobachtung bestätigt worden.

3. Bei acuten und chronischen Krankheiten der Haut. Canon hat zuerst bei einer grösseren Zahl von Hautkrankheiten, besonders bei Prurigo und Psoriasis, die eosinophilen Zellen bis zu 17% vermehrt gesehen. Bemerkenswert ist der Hinweis von Canon, dass weniger die Art der Krankheit oder ihre locale Intensität, als der Grad der Ausdehnung des Processes in einer gewissen Proportion zu der Vermehrung der eosinophilen Elemente stehe. In einem Fall von acuter ausgedehnter

Urticaria fand A. Lazarus die Eosinophilen bis zu 60% der Leucocyten vermehrt, eine Zahl, die nach Verlauf von wenigen Tagen wieder der Norm wich.

4. Bei Helminthiasis. Die ersten Beobachtungen über das Vorkommen der Eosinophilie bei Helminthiasis verdanken wir Müller und Rieder, die bei zwei an Ankylostomum duodenale leidenden Männern ziemlich hohe Werte (8·2 und 9·7%) nachwiesen. Kurz darauf machte Zappert die Angabe, dass er bei zwei Fällen derselben Krankheit eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 17% gefunden habe; gleichzeitig constatierte er in den Faeces Charcot'sche Krystalle. In einem dritten Fall von Ankylostomiasis fand Zappert weder eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, noch die Krystalle im Koth. Übereinstimmende Beobachtungen machte etwa gleichzeitig Seige.

Eine ausführliche Bearbeitung dieses wichtigen Abschnittes verdanken wir dem um die Parasitologie hochverdienten Leichtenstern, unter dessen Leitung Bücklers die interessante Thatsache feststellte, dass bezüglich der Eosinophilie die Ankylostomiasis keine besondere Stellung unter den Wurmerkrankungen einnehme, sondern dass alle im Kölner Krankenhause beobachteten Helminthenarten, von den allgemein für harmlos gehaltenen Oxyuren bis zu den perniciösen Ankylostomen, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, oft bis zu einer enormen Höhe, bewirken können*). Bücklers berichtet über Befunde von 16% Eosinophilen bei Oxyuren, von 19% bei Ascariden; und wie wir einer freundlichen privaten Mitteilung des Herrn Prof. Leichtenstern entnehmen, hat dieser in jüngster Zeit in einem Fall von Ankylostomiasis 72% eosinophile Zellen gefunden, in einem Fall von Taenia mediocanellata 34%.

Sehr bemerkenswert ist es, dass Leichtenstern zahlreiche eosinophile Zellen im Blut besonders in denjenigen Fällen nachweisen konnte, welche in den Faeces reichliche Charcot'sche Krystalle führten. Da eosinophile Zellen und Charcot'sche Krystalle auch sonst vielfach als conjugierte Erscheinungen beobachtet worden sind (z. B. beim Asthma bronchiale, in Nasenpolypen, im myelämischen Blut und Knochenmark), wird man sich Leichtenstern's Vermuthung anschliessen müssen, dass auch im Darmschleim bei Ankylostomiasis eosinophile Zellen zu finden sein dürften. Positive Beobachtungen hierüber liegen noch nicht vor.

Von T. R. Brown, welcher unter der Leitung von Thayer arbeitete, ist ferner jüngst der interessante Befund mitgeteilt worden, dass

*) Schauman in seiner Monographie über Bothriocephalusanaemie giebt über das Verhalten der eosinophilen Zellen an, sie bei dieser Krankheit stets nur in wenig Exemplaren gefunden zu haben.

bei der Trichinosis constant eine ausserordentliche, relative Vermehrung der oxyphilen Leucocyten im Blut, bis zu 68%, vorliegt. Auch die absoluten Zahlen waren stark erhöht und erreichten Werte (z. B. 20.400), die selbst bei Leukaemieen nicht allzu häufig sind.

Brown sieht die auffällige Erscheinung als pathognomonisch für Trichinosis an, so dass er sogar bei einem klinisch dunklen Fall aus der starken Eosinophilie die später als richtig bestätigte Diagnose auf Trichinosis stellte.

5. Postfebrile Form der Eosinophilie (nach dem Ablauf verschiedener Infectionskrankheiten). In dem Abschnitt über die polynucleäre neutrophile Leucocytose haben wir schon erwähnt, dass auf der Höhe der meisten acuten Infectionskrankheiten, mit der einzigen Ausnahme des Scharlach, die Eosinophilen eine relative Verminderung erfahren, sogar völlig verschwinden können. In der postfebrilen Periode treten aber häufig hochnormale Werte der eosinophilen Zellen oder sogar eine ausgesprochene eosinophile Leucocytose auf, die im allgemeinen nur mässige Grade erreicht. Türk fand z. B. bei Pneumonie eine postkritische Eosinophilie von 5·67% (430 absolut), nach Rheumatismus articul. acut. 9·37% (970 absolut); Zappert bei Malaria einen Tag nach dem letzten Anfall 20·34% (1486 im mm^3).

In Übereinstimmung mit Zappert möchten wir auch die Eosinophilie, die im Anschluss an Tuberculininjectionen beobachtet wird, in diese Gruppe der postfebrilen Leucocytose einreihen. Denn dieselbe tritt nur nach starken Temperatursteigungen auf, und zwar in der Weise, dass während des eigentlichen Reactionsstadiums die Zahl der eosinophilen Zellen sinkt, um erst nach Ablauf des Fiebers wieder anzusteigen. Diese Steigerung kann eine sehr beträchtliche sein. In einem Fall von Zappert erhöhte sich die Zahl der Oxyphilen auf 26·9%; in einem anderen Fall wurde von ihm als die höchste absolute Zahl nach Tuberculininjectionen 3220 pro mm^3 gefunden. Ganz ausserordentlich war die Eosinophilie in Grawitz' Fall. Hier fand sich die stärkste Veränderung des Blutes etwa drei Wochen nach Aussetzen der Tuberculininjectionen, deren im Ganzen acht (von 5 *mg* bis 38 *mg*) erfolgt waren. Die Untersuchung ergab im mm^3 4,000.000 rote Blutkörperchen, 45.000 weisse. Unter den letzteren kamen auf zehn eosinophile ein anderes weisses. Mithin betrug die Gesamtmenge der eosinophilen Zellen pro mm^3 etwa 41.000, während die anderen Zellen im ganzen etwa 4000 ausmachten. Da diese sich noch aus Polynucleären, Lymphocyten und anderen zusammensetzten, ergiebt sich, dass in diesem Fall die polynucleären neutrophilen nicht nur relativ, sondern auch absolut in hohem Grade vermindert sein mussten, so dass dieser Fall gerade das Gegenstück zu der gewöhnlichen Leucocytose, besonders der infectiösen, darstellt.

6. Bei maligneu Tumoren. Von verschiedenen Autoren ist bei Tumorenkachexie eine Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachtet worden, die jedoch mittlere Grade, etwa 7—10%, nicht überstieg. Reinbach fand bei 40 einschlägigen Fällen nur viermal die Eosinophilen vermehrt, und zwar bei je einem Fall von Sarcoma antebrachii, Sarcoma cruris, Tumor malignus abdominis 7·8, 8·4, beziehungsweise 11·6%. Ausserdem verzeichnet er noch einen Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen, in welchem sich eine beispiellose Vermehrung der weissen Blutkörperchen überhaupt und besonders der eosinophilen Zellen fand. Die absolute Menge der letzteren betrug an einem Tage etwa 60.000!, das ist eine Vermehrung um das 300fache des Normalen, die sonst wohl, abgesehen von Leukaemie, noch nie constatiert worden ist.

7. Compensatorische Eosinophilie (nach Ausschaltung der Milz). Auf diese Form sind wir in dem Capitel über die Milzfunction ausführlich eingegangen und haben dort schon erwähnt, dass auch die Vermehrung der Eosinophilen, die bei chronischen Milztumoren von Rieder, Weiss u. a. gefunden worden ist, auf die Ausschaltung der Milzfunction bezogen werden muss.

8. Medicamentöse Eosinophilie. Hierzu liegt nur eine einzige Beobachtung v. Noorden's vor, der bei zwei chlorotischen Mädchen nach innerlicher Verabreichung von Kampher eine Eosinophilie bis zu 9% eintreten sah. Bei anderen Patienten wiederholte sich dieses Vorkommnis nicht. Wahrscheinlich würden aber auf dieses pharmakologische Gebiet speciell gerichtete Untersuchungen noch manche interessante Thatsache zu unserer Kenntnis bringen.

Über die **Entstehung der polynucleären eosinophilen Leucocytose** haben die Autoren verschiedene Theorien aufgestellt, die wir nacheinander hier kritisch erörtern wollen.

Ein häufig herangezogener Erklärungsversuch rührt von Müller und Rieder her. Diese Autoren leiten im Gegensatz zu Ehrlich die eosinophilen Zellen des Blutes nicht vom Knochenmark ab, sondern nehmen als höchst wahrscheinlich an, dass innerhalb der Blutbahn die fein granulierten Zellen zu den eosinophilen heranwüchsen. Aus vielen Gründen erscheint dieser Entwicklungsprocess sehr unwahrscheinlich. Da die im Blute kreisenden polynucleären neutrophilen Zellen alle unter denselben Ernährungsbedingungen stehen, so ist a priori nicht abzusehen, warum nur ein verhältnismässig kleiner Teil von ihnen die erwähnte Umwandlung erfahren soll, und ganz unerklärlich ist es, warum bei der infectiösen Leucocytose, wo doch die Zahl der polynucleären so ausser-

ordentlich vermehrt ist, ihre Reifung zu den eosinophilen völlig unterbleiben soll.

Entscheidend spricht aber der Umstand gegen die Rieder-Müller'sche Hypothese, dass man einen Übergang von neutrophilen Zellen in oxyphile thatsächlich niemals im Blute beobachten kann. Wäre die Hypothese richtig, so müssten ja in jedem Procent normalen Blutes mit Leichtigkeit Übergangsstufen zu finden sein. Auch Rieder und Müller selbst scheinen über derartige positive Befunde nicht zu verfügen. Sonst hätten sie sich wohl nicht darauf beschränkt, die Autorität Max Schultze's anzurufen, welcher Übergangsformen zwischen den fein- und den grobgranulierten Leucocyten im strömenden Blut nachgewiesen habe. So hoch man auch Max Schultze's Autorität in morphologischen Dingen mit vollem Recht hält, so darf man sich doch nicht auf sie stützen, wenn es sich im wesentlichen um histo-chemische Fragen handelt, die mit ihren eigenen Methoden gelöst sein wollen.

In consequenter Verfolgung ihrer Anschauung und in ausgesprochenem Gegensatz zu Ehrlich nehmen Müller und Rieder an, dass die eosinophilen Zellen des Knochenmarks „weniger der Ausdruck einer Neubildung dieser Zellen, als vielmehr der Ablagerung an diesem Orte seien. Das Knochenmark wäre somit in Bezug auf die grob granulierten Zellen des Blutes mehr als eine Ablagerungsstätte zu betrachten, in welcher diese Zellen anderen, vorläufig nicht näher zu bezeichnenden Zwecken dienen".

Den Hauptgrund für diese Annahme sehen die Autoren in dem Umstand, dass die Mehrzahl der Eosinophilen im Knochenmark mononucleär sind, während die des normalen Blutes eine polymorphe Kernfigur besitzen. Müller und Rieder hätten sich selbst den auf der Hand liegenden Einwand machen müssen, dass ja die Kernverhältnisse bei den neutrophilen Zellen genau ebenso liegen wie bei den eosinophilen; es wäre ihnen dann das Gezwungene ihrer Theorie, nach welcher das wichtigste, blutbereitende Organ gewissermassen nicht die Wiege, sondern das Grab der Blutzellen darstellt, offenbar geworden. Die einfachste, nächstliegende und auf histologische Beobachtung zu gründende Erklärung ist doch die, dass sich im Knochenmark die mononucleären eosinophilen fortwährend zu polynucleären heranbilden, dass aber nur die letzteren vermöge ihrer Auswanderungsfähigkeit in das Blut gelangen. Da diese Anschauung seit Ehrlich's Vortrag „Über schwere anaemische Zustände" von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren anerkannt worden ist, glauben wir uns mit den obigen Einwänden gegen die Müller-Riedersche Theorie begnügen zu können, wenn dieselbe auch noch in neuester Zeit Anhänger (z. B. Lenhartz) gefunden hat. Uebrigens nimmt auch H. F. Müller selbst in seinem Aufsatze über das Asthma bronchiale

(1893) einen Standpunkt ein, der von seinem früheren abweicht und sich demjenigen Ehrlich's nähert.

Für die Betrachtung, in welcher Weise die polynucleäre Eosinophilie entsteht, geht man am besten von einem Experiment aus, welches wir E. Neusser zu verdanken haben. Neusser fand bei einem Pemphigus-kranken, dessen Blut eine erhebliche Vermehrung der Eosinophilen zeigte, dass der Inhalt der Pemphigusblasen fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen bestand. Neusser erzeugte nun durch ein Vesicans eine nicht specifische entzündliche Blasenbildung der Haut und fand, dass die zelligen Elemente in derselben ausschliesslich die bei allen banalen Entzündungen beteiligten polynucleären neutrophilen Eiterzellen waren.

Ganz analoge, im Krankheitsverlauf spontan sich herausbildende Verhältnisse haben Leredde und Perrin bei der sogenannten Dühring-schen Krankheit nachgewiesen. Die bei dieser Dermatose auftretenden Bläschen enthielten, so lange ihr Inhalt klar war, lediglich polynucleäre, eosinophile Zellen. In einem späteren Stadium drangen, wie es gewöhnlich der Fall ist, Bacterien in die Bläschen ein, und bald sah man dieselben nur noch von Zellen mit neutrophiler Granulation erfüllt.

Das Neusser'sche Experiment und die Leredde-Perrin'sche Beobachtung lassen sich nach den modernen Anschauungen über das Wesen der Eiterung nur so erklären, dass die eosinophilen und die neutrophilen Zellen, wie wir schon mehrfach betont haben, von verschiedener chemotactischer Reizbarkeit sind. Demgemäss wandern die eosinophilen Zellen nur an die Orte, welche einen für sie specifischen Reizstoff besitzen. Von diesem Standpunkte aus lassen sich alle bisher bekannt gewordenen Experimente und klinischen Beobachtungen von Eosinophilie ohne Zwang erklären. So ist z. B. der Neusser'sche Versuch in folgender Weise zu analysieren: In den Blasen des Pemphigus ist ein Stoff vorhanden, der die Eosinophilen chemotactisch heranlockt; daher wandern die normalerweise im Blut vorhandenen Zellen hierhin aus und erzeugen das Bild einer eosinophilen Eiterung. Tritt die Krankheit von vornherein nur in geringer Ausdehnung auf, so ist das Wesentliche des Vorganges mit diesen localisierten Erscheinungen abgeschlossen. Ein ganz anderes Bild aber entwickelt sich, wenn die Erkrankung grosse Bezirke ergriffen hat; unter diesen Umständen geraten durch Resorption und Diffusion grosse Mengen des specifischen, wirksamen Agens in die Blutbahn selbst und üben von hier aus starke chemotactische Wirkungen auf die physiologische Ablagerungsstätte der Eosinophilen, das Knochenmark, aus, die zu einer mehr weniger hochgradigen Vermehrung der Eosinophilen im Blut selbst führen. Das Knochenmark wird nun weiterhin, nach allgemeinen biologischen Grundsätzen, durch den vermehrten

Ausfall zu erhöhter Neubildung angeregt und bleibt dadurch befähigt, auch bei langer Krankheitsdauer die Eosinophilie zu unterhalten.

Eine ganz entsprechende Erklärung finden auf diese Weise auch andere klinische Erfahrungen. Wenn Gollasch gefunden hat, dass das Sputum der Asthmatiker neben den Charcot-Leyden'schen Krystallen fast ausschliesslich eosinophile Zellen enthält, so muss man annehmen, dass im Innern des Bronchialbaumes Anlockungsmittel für die eosinophilen Zellen existieren. Dafür spricht auch der enge Zusammenhang, welcher nach vielfachen Erfahrungen zwischen der Schwere der Erkrankung und der Eosinophilie besteht. So berichtet v. Noorden, dass in der unmittelbaren zeitigen Nähe eines Anfalles die eosinophilen Zellen reichhaltiger sind als in Zeiten, welche von einem Anfall fern abliegen. Besonders gross waren ihre Anhäufungen, nachdem Schlag auf Schlag mehrere Tage hintereinander Anfälle stattgefunden hatten. Dass hier die Vermehrung der eosinophilen Zellen in gerader Abhängigkeit von dem Anfalle steht und nicht etwa der Ausdruck einer dauernden Constitutionsanomalie ist, beweist ein Fall, bei welchem v. Noorden während des Anfalls 25% Eosinophile fand und wenige Tage darauf in zwölf Deckglaspräparaten nur ein einziges Exemplar, also sogar eine Verminderung dieser Zellgruppe nachwies.

Ganz ähnlich sind die Erfahrungen, die von Canon bei Hautkrankheiten gemacht worden sind, indem er zeigte, dass weniger die Intensität der Erkrankung, als ihre locale Ausdehnung für den Grad der eosinophilen Leucocytose massgebend ist, also derjenige Factor, der für die Mengen, welche von dem specifischen Agens in das Blut übertreten, direct bestimmend ist. —

Zu der Müller-Rieder'schen und der chemotactischen Theorie der eosinophilen Leucocytose ist neuerdings eine dritte getreten, welche man kurz als die Hypothese der localen Entstehung der eosinophilen Zellen bezeichnen kann. Besonders in Bezug auf das Asthma ist von A. Schmidt die Frage aufgeworfen worden, „ob nicht bei der massenhaften Production der eosinophilen Zellen beim Asthma eine locale Bildung in den Luftwegen wahrscheinlicher sei als die Abstammung aus dem Blut. In der That kann man sich die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute der Asthmatiker recht wohl auch als secundäre vorstellen". Diese auch von anderen Autoren vertretene Anschauung stützt sich insbesondere auf folgende Thatsachen und Erwägungen:

1. Dass man bei verschiedenen Erkrankungen der Nase, insbesondere bei Schleimpolypen und Hyperplasien der Schleimhaut (Leyden, Benno Lewy u. a.) massenhaft eosinophile Zellen im Gewebe angehäuft findet, während sie im Blute anscheinend nicht vermehrt sind. Dieser Einwand ist vom chemotactischen Standpunkt aus leicht zu widerlegen. Denn,

wenn an den genannten Orten Substanzen vorhanden sind, welche chemotactisch auf die eosinophilen Leucocyten wirken, so muss im Laufe der Zeit eine erhebliche Anhäufung stattfinden, ohne dass ihre Normalzahl im Blute eine Erhöhung erfährt. Mit demselben Recht könnte man z. B. aus dem Neumann'schen Versuch bei lymphatischer Leukaemie, bei dem die künstlich hervorgerufene Eiterung nur aus polynucleären neutrophilen Zellen bestand, obwohl letztere im Blut nur in minimalem Percentsatz vorhanden waren, folgern, dass die polynucleären Zellen im Gewebe entstanden seien, weil ja auch hier die gleiche Incongruenz zwischen Blut und Örtlichkeit besteht.

2. Die umgekehrte Beweisführung hat Adolf Schmidt eingeschlagen, indem er nachwies, dass im Sputum von Patienten mit myelogener Leukaemie, deren Blut sehr zahlreiche Eosinophile enthielt, nicht mehr eosinophile Zellen vorhanden waren, als auch sonst im Bronchialsecret gefunden werden, obgleich das Blut ausserordentlich reich an eosinophilen Zellen war. Aber auch diese Beobachtung ist nach unserem Dafürhalten keine Stütze für die Hypothese der localen Entstehung, sondern im Gegenteil ein scharfer Hinweis darauf, dass nicht die grössere oder geringere Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut darüber entscheidet, ob sie auswandern, sondern nur die Anwesenheit specifisch wirksamer, chemischer Reizmittel. Denn nach unseren Beobachtungen über die Leucocytose bei Infectionskrankheiten und über die Morphologie des gewöhnlichen Eiters wissen wir, dass die bacteriellen Reizstoffe eher im negativen als im positiven Sinne auf die eosinophilen Zellen wirken, und es entspricht nur den allgemeinen Erfahrungen, wenn gewöhnliches Sputum trotz einer hochgradigen Eosinophilie des Blutes nicht reich an eosinophilen Zellen ist. Diese Erscheinung ist ja auch völlig gleichsinnig dem Neusser'schen Pemphigusversuch, bei dem die specifischen Krankheitsherde eine Eosinophilie, künstlich erzeugte Eiterungen dagegen nur neutrophile Zellen zeigten. Schliesslich können wir noch einen analogen Versuch von Schmidt selbst für unsere Ansicht verwerten, der bei einem Asthmatiker viel eosinophile Zellen im Sputum, dagegen nur neutrophile Zellen im künstlich hervorgerufenen Hauteiter fand.

So sehen wir denn, dass die Hauptgründe, die von den Vertretern der Theorie der localen Entstehung ins Feld geführt werden, den nächstliegenden Einwänden, die vom chemotactischen Standpunkt zu erheben sind, nicht stichhalten. Auch ein histologischer oder experimenteller Beweis für diese Theorie ist trotz zahlreicher diesbezüglicher Forschungen bisher nicht erbracht worden. Jedoch dürfte es nicht unzweckmässig sein, die vorhandenen Möglichkeiten einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen zu beleuchten. Erstens könnten die eosinophilen Zellen aus

einer progressiven Metamorphose der normalen Bindegewebszellen hervorgegangen sein. Dass solche Dinge möglich sind, beweist ja die locale Entstehung der Mastzellen. Für diese hat Ehrlich und seine Schule immer angenommen, dass sie durch eine Umbildung präformierter Bindegewebszellen entstehen können*); dass aber solches auch für die eosinophilen Zellen Gültigkeit hat, ist bisher von keiner Seite bewiesen worden. Zweitens wäre es denkbar, dass vereinzelte, im Gewebe präformierte, eosinophile Zellen sich schnell vermehrten und so die localen Anhäufungen hervorbrächten. Für diesen Vorgang könnten nur zahlreiche Mitosen als ausreichender Beweis angesehen werden. Bisher sind aber Kernteilungsfiguren nicht gefunden worden; insbesondere hat sie A. Schmidt, der vom Standpunkt seiner Theorie aus seine Untersuchungen speciell hierauf richtete, gänzlich vermisst.

Als dritte Möglichkeit der localen Bildung eosinophiler Zellen wäre ihre directe Abkunft von neutrophilen Zellen denkbar, die von vielen als eine Art Reifung aufgefasst wird. Jedoch muss auch diese Annahme als hinfällig bezeichnet werden, weil das für ihre Begründung notwendige Desiderat, nämlich der Nachweis entsprechender Übergangsstufen, bisher nicht erfüllt ist.

Wir kommen daher schon auf dem Wege der Induction zu dem Schluss, dass von einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen wohl kaum die Rede sein kann. Wir werden hierin noch mehr bestärkt, wenn wir das Verhalten der Mastzellen zum Vergleich heranziehen, die ja mit den eosinophilen viele Verwandtschaft besitzen und im wesentlichen sich nur durch die Art der Granulation unterscheiden. Auch die Mastzellen bilden wie die eosinophilen einen normalen Bestandtheil des Knochenmarks und kommen ebenfalls regelmässig, wenn auch in sehr geringer Menge — nach Canon betragen sie 0·28% der Leucocyten — im normalen Blut vor. Von den Mastzellen wissen wir, dass sie sich local da massenhaft bilden, wo eine Ueberernährung des Bindegewebes stattfindet, z. B. bei chronischen Hautkrankheiten, Elephantiasis, brauner Induration der Lunge. Wir sehen also für die Mastzellen die Bedingungen, welche die Vertreter der Theorie von der localen Entstehung der eosinophilen Zellen nur supponieren, thatsächlich verwirklicht. Man müsste demnach erwarten, dass eine Vermehrung der Mastzellen im Blute bei den oben geschilderten Zuständen oder in gewissen Entzündungsproducten gar kein seltenes Vorkommnis ist. Von diesem Gesichtspunkt aus hat Ehrlich schon vor

*) Diese Auffassung hat neuerdings wieder eine schlagende Bestätigung durch die interessanten Versuche Bäumer's erhalten, der an sich selbst durch länger dauernde Reizung mit Urtica urens in vier Tagen eine erhebliche Vermehrung der Mastzellen an den gereizten Hautstellen erzielte.

20 Jahren das Sputum bei Emphysem und brauner Induration der Lunge einer genauen Untersuchung auf Mastzellen unterzogen, jedoch völlig negative Resultate erhalten. Auch die speciellen Blutuntersuchungen von Canon sind so gut wie negativ ausgefallen. Canon hat die Mastzellen bei 22 Gesunden 9 mal gänzlich vermisst, bei den andern fand er sie im Durchschnitt von 0·47%, die höchste gefundene Procentzahl war 0·89%. Eine leichte Vermehrung schien nur in einigen Fällen von Hautkrankheiten angedeutet, indem sich hier ein Durchschnitt von 0·58% ergab, also eine Zahl, die auch bei ganz Gesunden häufig zu finden ist. Eine Mastzellenleucocytose, welche den eosinophilen oder neutrophilen Formen der Leucocytose an die Seite zu setzen wäre, ist weder in Canon's noch anderen Beobachtungsreihen constatiert worden. Dagegen erfahren die Mastzellen bei der myelogenen Leukaemie eine erhebliche Vermehrung, welche in manchen Fällen die der eosinophilen erreicht oder sogar übertrifft. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir auf Grund dieser Ergebnisse die Mastzellen des Blutes ausschliesslich vom Knochenmark ableiten und ihre Herkunft nicht im Bindegewebe vermuthen, selbst wenn sie hier excessiv vermehrt sind*).

Wir glauben in den vorangehenden Ausführungen gezeigt zu haben, dass die Beweismittel, die bisher für eine locale Entstehung der eosinophilen Zellen geltend gemacht worden sind, den erhobenen Einwürfen nicht stichhalten. Nunmehr liegt uns die Aufgabe ob, den positiven Beweis zu erbringen, dass die Anhäufungen eosinophiler Zellen in den Organen und Secreten durch Überwanderung vom Blut aus erklärt werden müssen.

Die Entscheidung dieser Frage bietet insofern grosse Schwierigkeiten, als wir an vielen Orten schon normalerweise eosinophile Zellen finden, wir hier also nicht einen Vorgang verfolgen können, sondern fertigen Zuständen gegenüberstehen. Wir werden eher im Stande sein, uns Aufklärung zu verschaffen, wenn wir an Organen, die sonst frei von eosinophilen Zellen sind, das Auftreten derselben beobachten können. Bisher liegt eine einzige hierher gehörige Beobachtung vor, die erst vor Kurzem Dr. Michaelis im Hertwig'schen Institut gemacht hat. Michaelis

*) Wenn wir einer ausgesprochenen basophilen Leucocytose bisher nicht begegnet sind, so erklärt sich dies so, dass die Stoffe, welche die Mastzellen in specifischer Weise chemotactisch anlocken, äusserst selten im Körper gebildet werden, noch viel seltener als die entsprechenden Reizstoffe der Eosinophilen. In Krankheitszuständen, in denen für die Mastzellen specifische Reizsubstanzen vorhanden wären, könnte es gelingen, auch eine Mastzelleneiterung oder Mastzellenleucocytose zu finden. Das höchste Interesse erweckt in dieser Beziehung eine Beobachtung von Albert Neisser, der (nach einer privaten Mitteilung) unter den ungezählten Fällen seiner Beobachtung einem Fall von Gonorrhoe begegnet ist, in welchem das eitrige Secret ausschliesslich aus Mastzellen bestand.

constatierte die interessante Thatsache, dass dann, wenn bei säugenden Meerschweinchen die Lactation unterbrochen wird, im Laufe der nächsten Tage zahlreiche eosinophile Zellen in der Milchdrüse, nicht aber im Lumen der Milchcanälchen sich ansammeln. Die eosinophilen Zellen sind dabei ausschliesslich polynucleär und denen des Blutes genau entsprechend, mithin als eingewandert zu betrachten. Wir können uns diesen Befund nach modernen Anschauungen so deuten, dass auch die Milchdrüse unter gewissen Bedingungen zu einer „Secretio interna" fähig ist, durch welche Stoffe erzeugt werden, die specifisch chemotactisch für die eosinophilen sind, und welche eine abnorme Steigerung erfährt, wenn die „Secretio externa", d. i. die Production der Milch, gestört wird. So erklärt sich auch der Umstand, dass in Michaelis' Versuch in das eigentliche Secret der Drüse keine eosinophilen Zellen übergehen *).

Auch in pathologischen Organen sind ganz entsprechende Beobachtungen gemacht worden, die zuerst in der ausgezeichneten und grundlegenden Arbeit von Goldmann zur Kenntnis gekommen sind. Goldmann fand beim malignen Lymphom eine erhebliche Ansammlung eosinophiler Zellen innerhalb der Geschwulst und wies anatomisch nach, dass dieselben durch eine Emigration der Zellen aus dem Gefässsystem entstanden sei. Goldmann schloss daraus, dass die eosinophilen Zellen auf den Reiz gewisser chemotactisch wirkender Producte in die betreffenden Gewebe übertreten. Dass sie hier nicht etwa als die Producte einer gewöhnlichen Entzündung anzusehen seien, ist ebenfalls von Goldmann und später von Kanter dadurch nachgewiesen worden, dass sie sie bei einer grossen Zahl anderer Erkrankungen der Lymphdrüsen, besonders der tuberculösen, völlig vermissten. In ähnlicher Weise haben auch Leredde und Perrin in ihren oben erwähnten Untersuchungen über die Dühringsche Krankheit gezeigt, dass hier die eosinophilen Zellen, welche, abgesehen vom Bläscheninhalt, auch im cutanen Gewebe sehr zahlreich vorkommen, auf eine Auswanderung aus der Blutbahn zurückzuführen sind.

So geht aus einer Reihe verschiedener Thatsachen mit aller Schärfe hervor, dass die im Gewebe auffindbaren eosinophilen Zellen nicht hier ihre Bildungsstätte haben, sondern aus der Blutbahn eingewandert sind. Dass dieses Bild sich nicht in allen Fällen so rein erhält, ist natürlich ein häufiges Vorkommnis; denn, wie man auch bei den gewöhnlichen neutrophilen polynucleären Leucocyten beobachtet, so können die eingewan-

*) Ganz analoge, die Mastzellen betreffende Beobachtungen veröffentlichte jüngst Unger über die menschliche Brustdrüse. Er sah hier unter dem Einfluss einer Stagnation der Milch eine reichliche Invasion typischer Mastzellen in das Drüsengewebe.

derten eosinophilen polynucleären gleichfalls zu mononucleären Zellen sich umbilden, ja vielleicht sesshaft werden und dem Charakter fixer Bindegewebszellen sich nähern. Solche Bilder können leicht zu der Anschauung verleiten, dass hier der umgekehrte Modus der Kernumbildung stattgefunden habe, d. h. eine progressive Entwicklung eosinophiler polynucleärer Zellen aus mononucleären vorliege.

Die einzig zulässige Erklärung für all die vorhergehenden angeführten Thatsachen glauben wir daher in Uebereinstimmung mit Goldmann, Jadassohn, H. F. Müller darin sehen zu müssen, dass die eosinophilen Zellen specifischen chemotactischen Reizen folgen. Durch diese Hypothese verstehen wir leicht die eosinophile Leucocytose, das Vorkommen der eosinophilen Zellen in Exsudaten und Secreten und die localisierte Ansammlung dieser Zellart.

Welcher Art diese chemotactisch wirksamen Stoffe sind, darüber kann man bisher nur Vermuthungen hegen. Von den klinischen Erscheinungen, welche zur Aufklärung über diese Dinge beitragen können, heben wir hier vor allem noch einmal hervor, dass die gewöhnlichen Stoffwechselproducte der Bacterien die eosinophilen Zellen abstossen.

Das gegensätzliche Verhalten von eosinophilen und neutrophilen Zellen beleuchtet in ausgezeichneter Weise ein Fall, dessen Kenntnis wir der gütigen Mitteilung des Herrn Prof. Leichtenstern verdanken:

„Bei einem schwer anaemischen, fast sterbenden Ankylostomiker fanden sich 1897: 72% eosinophile Zellen im Blut. Der Patient acquirierte noch eine croupöse Pneumonie, und während der hochfebrilen Periode dieser Krankheit sank die Zahl der Eosinophilen auf 6—7%, um nach Ablauf der Pneumonie alsbald wieder auf 54% anzusteigen. Nach Abtreibung der Würmer fiel die Zahl sofort auf 11%. Im Jahre 1898 beherbergte der Patient nur noch sehr wenige Ankylostomen; Charcot'sche Krystalle waren in den Faeces nicht mehr vorhanden; die Zahl der Eosinophilen betrug 8%."

Die Frage, welche Zellen bei ihrem Zerfall chemotactisch wirksame Stoffe bilden, ist äusserst wichtig, an der Hand des vorliegenden Materials jedoch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die gewöhnlichen Eiterzellen oder die Lymphocyten scheinen bei ihrem Zerfall keine derartigen Substanzen zu erzeugen; dagegen spricht manches dafür, dass die Zerfallsproducte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen chemotactisch zu wirken pflegen. So erklären wir uns das häufige Vorkommen der Eosinophilie bei allen möglichen Hautkrankheiten; ferner die Erscheinung, dass bei allen atrophischen Zuständen der Magen-, Darm- und Bronchialschleimhaut locale Ansammlungen eosinophiler Zellen stattfinden; weiterhin die Vermehrung dieser Zellart in der Nähe von Carcinomen. Eine weitere Stütze für diese Anschauung sehen wir in dem Umstande, dass bei Bronchitiden und Asthma die eosinophilen Zellen um so zahlreicher vorkommen, je weniger der eiterige Anteil im Secret ausgebildet ist. Hier ist ferner eine Beobachtung

von Jadassohn erwähnenswert, welcher nach Injection von Tuberculin zahlreiche eosinophile Zellen in lupösen Herden sah. Es müssen also in diesen Herden bei dem durch das Tuberculin bewirkten Zerfall der epitheloiden Zellen Substanzen entstehen, welche eosinophil-chemotactisch wirken. Von hier aus gerathen die specifischen Substanzen durch Resorption in das Blut und verleihen ihm ebenfalls die für die eosinophilen chemotactische Kraft. In anderen Fällen, wie z. B. bei Nasenpolypen, wird man auch daran denken müssen, dass das Mucin oder mucinähnliche Körper chemotactisch wirksam sind. Für die meisten Formen der Eosinophilie scheint demnach in der That die directe Ursache in einem Gewebszerfall und seinen Producten zu liegen.

Andererseits ist es nicht zu bezweifeln, dass auch dem Organismus fremdartige Substanzen, die im Körper kreisen, positiv chemotactisch auf die eosinophilen Zellen wirken können*). Besonders erwähnenswert sind hier die oben citierten Erfahrungen über hochgradige Eosinophilie bei den verschiedenen Formen der Helminthiasis. Während man früher die Wirkung der Helminthen als rein locale auffasste, mehren sich immer mehr die Anzeichen, dass sie auch durch Production giftiger Stoffe wirken. So hat Linstow darauf hingewiesen, dass die allgemeinen typhösen Erscheinungen, ferner die fettige Degeneration von Leber und Niere, also von Organen, in die die Trichine gar nicht gelangt, die Annahme eines Giftstoffes notwendig macht. Ebenso finden wir bei mehreren Ankylostomumarten deutliche Anzeichen von der Production eines Giftes. Aus Husemann's Artikel über „tierische Gifte" (Eulenburg's Realencyklopädie 1897) entnehmen wir, dass ähnlich dem Ankylostomum duodenale, welches beim Menschen die bekannte schwere Anaemie hervorruft, das Ankylostomum trigonocephalum beim Hunde und das Ankylostomum perniciosum beim Tiger analoge Allgemeinwirkungen ausübt.

Auch dem *Bothriocephalus latus* wird jetzt allgemein die Production eines bestimmten Giftes zugeschrieben; und selbst die gewöhnlichen Bandwürmer scheinen gar nicht so selten Schädigungen des Körpers hervorzurufen, die auf die Erzeugung eines Giftstoffes zu beziehen sind (Peiper).

Aus diesen Beobachtungen geht so viel hervor, dass die Bandwürmer nicht nur selbst resorbieren, sondern auch Substanzen abgeben können, die vom Darm des Wirtes resorbiert werden und Fernwirkungen auslösen können. Ein Ausdruck dieser Fernwirkungen ist, wie Leichtenstern hervorhebt, die Eosinophilie des Blutes. Dass diese die eosinophilen

*) An dieser Stelle verdient auch eine sehr interessante Beobachtung Goldmann's Erwähnung. Goldmann fand in Präparaten vom Pancreas des Proteus sanguineus, welches Parasiten beherbergte, dass die eosinophilen Zellen in der Umgebung des eingekapselten Parasiten stark vermehrt waren, während man in der weiteren Umgebung vergeblich nach ihnen suchte.

Zellen anlockende Substanz mit der anaemisierenden identisch ist, glauben wir auf Grund des vorliegenden Materials nicht annehmen zu dürfen; manche Beobachtungen, z. B. das Fehlen der Eosinophilie bei Bothriocephalus-Anaemie (Schauman), machen es wahrscheinlich, dass es sich hierbei um zwei verschiedene Functionen handelt. Auf jeden Fall ist aber der die Eosinophilie erzeugende Stoff weit verbreiteter als der den anaemischen Zustand verschuldende.

β) Die Leukaemie

(„gemischte Leucocytose").

Trotz des riesigen Umfanges, den seit den letzten Jahrzehnten die haematologischen Forschungen angenommen haben, von denen ein sehr erheblicher Teil mit dem Problem der Leukaemie sich beschäftigt, weist die Literatur, selbst über wichtige Grundbegriffe, vielfach Unklarheiten und Missverständnisse auf. Dies betrifft vor allem die bedeutsame Frage der Unterscheidung der verschiedenen Formen der Leukaemie.

Wenn man vom rein klinischen Standpunkt aus gewöhnlich eine lymphatische, eine lienale, eine lienomedulläre, beziehungsweise eine rein medulläre (myelogene) Form der Leukaemie unterscheidet, so sind hierfür rein äusserliche und grobe Merkmale massgebend, welchen die Haematologie nicht folgen kann.

Von Neumann ist zuerst für die lymphatische Leukaemie nachgewiesen worden, dass die lymphoide Wucherung sich nicht auf die Lymphdrüsen beschränkt, sondern auch in Milz und Knochenmark platzgreifen kann. Solche Wucherungsvorgänge können nun z. B. eine ganz erhebliche Vergrösserung der Milz bedingen, ohne dass jedoch der specifische Charakter des leukaemischen Processes oder der Blutbefund eine Änderung erfährt; wir haben es also trotz des Milztumors mit einer rein lymphatischen Leukaemie zu thun. In der gewöhnlichen klinischen Ausdrucksweise wird ein solcher Fall aber als lymphatisch-lienale Leukaemie bezeichnet. Am besten erhellt die Unzuverlässigkeit und Unrichtigkeit einer solchen Benennung aus einer anderen Form der leukaemischen Metastase. Auch die Leber kann bei lymphatischer Leukaemie durch Lymphombildung zu einem grossen Tumor anwachsen, und folgerichtig müsste man in einem solchen Fall von einer „lymphatisch-hepatischen Form" der Leukaemie sprechen. Dabei ist die letztere Bezeichnung noch nicht einmal so irreführend wie die einer lymphatisch-lienalen: denn aus jener wird niemand folgern, dass etwa Leberzellen in das Blut mit übertreten, während die zweite geradezu die Vorstellung aufdrängt, als ob specifische Milzzellen an der Blutveränderung sich beteiligen.

Auch die Annahme einer rein lienalen Form der Leukaemie ist durch die haematologischen Untersuchungen als durchaus nicht gerechtfertigt zu bezeichnen. Nach dem, was wir über die physiologische Beteiligung der Milz an der Blutbildung gesagt haben, erscheint schon a priori die Wahrscheinlichkeit einer ausschliesslich auf Erkrankung der Milz zu beziehenden specifischen Blutveränderung fast ausgeschlossen, und die Erfahrungen der Pathologie bestätigen diese Anschauung durchaus. Wenigstens ist es Ehrlich bei einer ausserordentlich grossen Zahl von Fällen kein einziges Mal gelungen, den klinischen Befund einer scheinbar rein lienalen Form durch die Controle des Blutes zu bestätigen*).

Ganz entsprechend liegen die Verhältnisse bei der myelogenen Leukaemie insofern, als hier in Milz, beziehungsweise Lymphdrüsen nach Art von Metastasen Herde von Myeloidgewebe sich einnisten. Da die Wucherung des Myeloidgewebes und nicht die begleitende Schwellung der Milz oder der Lymphdrüsen das Specifische des Processes ist, so muss man die Benennung „lienomedulläre oder medullär-lymphatische“ Leukaemie ebenfalls als unlogische und irreführende bezeichnen.

Wir unterscheiden demnach vom haematologischen Standpunkt nur zwei Formen der Leukaemie:

1. Leukaemische Processe unter Wucherung lymphoiden Gewebes:

„lymphatische Leukaemie“,

2. Leukaemische Processe unter Wucherung myeloïden Gewebes:

„myelogene Leukaemie“.

Den begleitenden klinischen Erscheinungen wird man durch einfache, nicht Missverständnisse herbeiführende Zusätze gerecht, z. B.: „lymphatische Leukaemie mit Milzschwellung oder mit Leberschwellung“, „myelogene Leukaemie mit Lymphdrüsenschwellung“ u. a. m.

Nach unseren bisherigen, allerdings noch wenig reichhaltigen Kenntnissen darf man annehmen, dass die lymphatische und die myelogene Leukaemie eine ganz verschiedene Ätiologie haben, insbesondere dürften hierfür die erst in letzter Zeit erhobenen Befunde Löwit's ausschlaggebend sein, der bei der myelogenen Leukaemie innerhalb der weissen

*) Als ein charakteristisches Beispiel sei hier ein Fall erwähnt, der vor einiger Zeit von Ehrlich beobachtet wurde. Eine Frau erlitt durch einen Sturz aus der Dachluke ein Trauma in der Milzgegend, das allmählich zu erheblicher Milzvergrösserung führte. Da klinisch keine anderen Krankheitssymptome auftraten, schlug der behandelnde Chirurg, in der Annahme einer rein lienalen Leukaemie, die Splenectomie vor. Die Untersuchung des Blutes ergab jedoch einen völlig der myelogenen Leukaemie entsprechenden Blutbefund und verhütete so den Eingriff.

Blutkörperchen plasmodienähnliche Gebilde nachgewiesen, bei lymphatischer Leukaemie sie jedoch vermisst hat.

Die Notwendigkeit einer Abzweigung der lymphatischen Leukaemie von der myelogenen ergiebt sich fernerhin aus der durchgreifenden Verschiedenheit ihres allgemeinen klinischen Bildes.

Die **lymphatische Leukaemie** zerfällt klinisch in zwei leicht von einander unterscheidbare Formen. Erstens die acute lymphatische Leukaemie, die durch den raschen Verlauf, durch einen geringen Milztumor, die Neigung zu Petechien und zu allgemeiner haemorrhagischer Diathese gekennzeichnet ist. Durch ihren foudroyanten Verlauf hat die Erkrankung allen Beobachtern den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit gemacht.

Die zweite Form der lymphatischen Leukaemie zeichnet sich von der vorangehenden durch ihren chronischen, häufig sehr protrahierten Verlauf aus. Die Milz zeigt in der Regel durch sehr erhebliche Anschwellung ihre Beteiligung an der Krankheit an. Ob aber die chronische lymphatische Leukaemie eine einheitliche Krankheitsform bedeutet oder ätiologisch in Unterabteilungen getrennt werden muss, darüber liegen hinreichende Untersuchungen bisher nicht vor. Haematologisch sind alle lymphatischen Leukaemieen durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen, und zwar besonders der grösseren Zellform, gekennzeichnet. Es muss hier ausdrücklich betont werden, dass der Reichthum des Blutes an grossen Lymphzellen durchaus nicht etwa für die acute Art der lymphatischen Leukaemie charakteristisch ist, denn auch chronische, sehr langsam verlaufende Fälle bieten denselben Befund. So haben z. B. in einem derartigen in der Gerhardt'schen Klinik beobachteten Fall sämtliche Untersucher (Grawitz, v. Noorden, Ehrlich) die grossen Zellen während des ganzen Verlaufes gesehen. — Entsprechend unseren an anderer Stelle (siehe S. 70) gemachten Ausführungen nehmen wir für die Art der Entstehung der lymphatischen Leukaemie an, dass die Vermehrung der Lymphzellen durch eine passive Einschwemmung in das Blut und nicht durch eine active, chemischen Reizen folgende Emigration bedingt ist.

Ein nach jeder Richtung abweichendes Bild bietet die **myelogene Leukaemie.** In früheren Jahren hat die Unterscheidung der myelogenen Leukaemie und der einfachen Leucocytose grosse Schwierigkeiten bereitet; man sah sogar in diesen beiden Erscheinungen nur graduelle Verschiedenheiten desselben pathologischen Vorganges und nahm an, dass, wenn das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen eine bestimmte Zahlengrenze (1 : 50) überschritt, die Leucocytose aufhöre und die Leukaemie beginne. Erst mit Hülfe der farbenanalytischen Methoden

gelang es, den fundamentalen Unterschied beider Zustände aufzudecken. Die Leucocytose ist nunmehr lediglich als eine Vermehrung der normalen polynucleären neutrophilen Leucocyten erkannt, während die myelogene Leukaemie Elemente im Blut führt, welche ihm normalerweise fremd sind. Diese eingeschobenen Zellformen sind so charakteristisch, dass sie die Diagnose einer Leukaemie auch in den sehr seltenen Fällen ermöglichen, in denen die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen nicht erheblich vermehrt ist. Das beste uns bekannte Beispiel hierfür bietet ein ausgesprochener Fall myelogener Leukaemie, den Professor v. Noorden beobachtet hat, bei welchem das Verhältnis der weissen zu den roten nur 1 : 200 betrug.

Wenn bezüglich des von Ehrlich scharf charakterisierten Blutbildes der myelogenen Leukaemie immer noch Missverständnisse und Unklarheiten in der Literatur angetroffen werden, so müssen wir die Ursache hiervon in einigen verhängnisvollen Beobachtungsfehlern sehen. So ist es z. B. vorgekommen, dass ungeübte Beobachter Fälle von lymphatischer Leukaemie als myelogene angesehen und bearbeitet haben. Die auf diese Weise gefundenen scheinbaren Abweichungen werden als besonders merkwürdig von einem Buch in das andere übernommen. Ferner wurden vielfach durch mangelhafte Beherrschung der Färbetechnik die charakteristischen und für die Diagnose entscheidenden Elemente (z. B. die neutrophilen Myelocyten) verkannt. Eine weitere ergiebige Quelle von Missverständnissen liegt darin, dass das typische leukaemische Blutbild unter dem Einflusse complicierender Erkrankungen sich wesentlich verändern kann; so ist namentlich das Einbrechen gewöhnlicher Leucocytosen, welche durch Secundärinfectionen herbeigeführt werden, im stande, den specifischen Charakter des Blutbildes mehr oder weniger zu verwischen. Solche Zustände müssen natürlich für sich gesondert betrachtet werden und dürfen nicht dazu dienen, die allgemeine Charakteristik des Krankheitsbildes umzustossen. Es wird doch auch niemand den diagnostischen Wert der Glycosurie für den Diabetes deshalb leugnen wollen, weil z. B. bei Inanitionszuständen der Zucker eines Diabetikers vollkommen verschwinden kann, obwohl die Zuckerkrankheit selbst fortbesteht; ebensowenig kann man den symptomatischen Wert des Milztumors beim Typhus abdominalis zu unterschätzen geneigt sein, weil die Milzschwellung gelegentlich, etwa unter dem Einflusse einer Darmblutung, rückgängig werden kann.

Aus diesen Auseinandersetzungen ergiebt sich die Notwendigkeit, die Beschreibung des leukaemischen Blutes aus reinen, nicht complicierten Fällen abzuleiten und mit Hülfe bewährter Methoden aufzustellen. Auf diesem Wege gelingt es aber, einen so charakteristischen Befund zu erhalten, dass die Diagnose einer Leukaemie mit absoluter Sicherheit aus dem Blutpräparat allein gestellt werden kann. Es ist nötig, diese hundertfältig gemachte Erfahrung hier mit besonderer Schärfe hervorzuheben,

weil einige neuere Autoren der Blutuntersuchung auch jetzt noch nicht die volle Bedeutung für die Diagnose zuerkennen wollen. So sagt v. Limbeck noch in der neuesten Auflage seiner klinischen Pathologie des Blutes, „dass ein unbedingt gültiger diagnostischer Behelf für die lienomedulläre Leukaemie in der Blutveränderung nicht gelegen sein dürfte, und dass man die Diagnose auf Leukaemie überhaupt nicht auf den Befund, respective die Deutung einer oder mehrerer Zellen stützen darf. Man wird vielmehr stets nicht nur das Gesamtbild des Falles, sondern auch des Blutbefundes zu berücksichtigen haben". Gegen diese Ausführungen ist vor allem einzuwenden, dass bisher wohl noch nie ein ernsthafter Haematologe, lediglich „auf den Befund einer oder mehrerer Zellen gestützt", eine leukaemische Erkrankung diagnosticiert haben wird. Speciell in Ehrlich's und seiner Schüler Arbeiten ist wenigstens stets darauf hingewiesen worden, dass der Charakter eines leukaemischen Blutbefundes erst durch den Zusammentritt einer grösseren Zahl von Einzelsymptomen bestimmt wird, von denen jedes einzelne unentbehrlich zur Diagnose ist, und die in ihrer Gesamtheit absolut beweiskräftig sind. Unter dieser Voraussetzung ist es unbestreitbar, dass die mikroskopische Blutuntersuchung am gefärbten Trockenpräparat allein, ohne Zuhilfenahme irgend welcher anderen klinischen Methode, im stande ist, zu entscheiden, ob bei einem Patienten eine Leukaemie vorhanden ist, und ob dieselbe der lymphatischen oder der myelogenen Form angehört.

Das mikroskopische Bild der myelogenen Leukaemie ist, abgesehen von der fast immer hochgradigen Vermehrung der weissen Blutkörperchen, durch einen bunten, höchst wechselvollen Charakter bestimmt. Dieser kommt durch das Ineinandergreifen mehrerer Anomalieen zu Stande, welche darin bestehen:

A. dass ausser den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Leucocyten, im Blut kreisen;

B. dass bei der Vermehrung der weissen Blutkörperchen alle drei Typen der granulierten Zellen, die neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen, beteiligt sind;

C. dass atypische Zellformen auftreten, z. B. Zwergformen verschiedener Arten der weissen Blutkörperchen, ferner mitotische Figuren;

D. dass das Blut stets kernhaltige rote Blutkörperchen, oft in grosser Anzahl, enthält.

1. Wir beginnen mit der Besprechung der mononucleären neutrophilen Zellen, Ehrlich's „Myelocyten". Dieselben sind in dem Blute der medullären Leukaemie so massenhaft vorhanden, dass sie dem ganzen Bilde einen vorwiegend mononucleären Charakter aufprägen.

Normalerweise kommen die Myelocyten, wie wir schon wiederholt hervorgehoben haben, nur im Knochenmark, nicht im strömenden Blute vor. Ihre hervorragende Bedeutung für die Diagnose der medullären Leukaemie, bei welcher sie von den besten Untersuchern regelmässig gefunden wurden, wird durch ihr vorübergehendes Auftreten bei einigen anderen Zuständen (siehe S. 51 u. 52) in keiner Weise verkleinert. Wenn sie z. B. nach Türk's Untersuchungen gelegentlich in der kritischen Periode einer Pneumonie als Teilerscheinung einer allgemeinen Leucocytose gefunden werden, so liegt die Gefahr einer Verwechslung mit leukaemischen Blutveränderungen durchaus nicht vor. Davor bewahrt 1. die viel geringere Vermehrung der weissen Zellen überhaupt; 2. die Verminderung der eosinophilen und Mastzellen; 3. der Umstand, dass die Myelocyten des leukaemischen Blutes fast stets erheblich grösser sind; 4. der überwiegend polynucleäre Charakter der Leucocytose, der durch den geringen Procentgehalt der Myelocyten (höchstens 12%) nicht verwischt wird; 5. die unvergleichlich geringere absolute Zahl der Myelocyten. Berechnet man z. B. in einem der ausgeprägtesten Fälle Türk's, bei welchem die Procentzahl der Myelocyten 11·9 betrug, ihre absolute Zahl, so erhält man höchstens 1000 Myelocyten im mm^3. Das ist eine Zahl, die in gar keinem Vergleich zu den bei Leukaemie vorkommenden steht, da hier, in keineswegs extremen Fällen, 50.000—100.000 Myelocyten im mm^3 und darüber vorhanden sind.

2. Die mononucleären eosinophilen Zellen. Schon vor der Einführung der Färbetechnik hatte Mosler grosse, grobgranulierte Zellen, „Markzellen", als charakteristisch für myelogene Leukaemie bezeichnet. Dieselben sind zum grössten Teil als identisch mit den mononucleären eosinophilen Zellen anzusehen, auf welche als eine Besonderheit Müller und Rieder aufmerksam gemacht haben, und die sie als die eosinophilen Analoga der vorhergehenden Gruppe treffend bezeichnen. Sie repräsentieren sich als grosse, ziemlich plumpe Elemente mit ovalem, relativ schwach färbbarem Kern. Wenn sie auch unleugbar ein wertvolles Merkmal der leukaemischen Erkrankung sind, so stehen sie an Bedeutung hinter den einkernigen neutrophilen Zellen weit zurück, wie schon aus der numerischen Überlegenheit der letzteren hervorgeht. In der Anwesenheit der „eosinophilen Myelocyten" einen absoluten Beweis für das Bestehen einer Leukaemie sehen zu wollen, ist nicht zulässig, da sie, in geringer Menge, zuweilen auch bei anderen Erkrankungen, vorkommen.

3. Die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen. Von Ehrlich ist in seiner ersten Arbeit über Leukaemie angegeben worden, dass die absolute Zahl der polynucleären Eosinophilen bei der myelogenen Leukaemie stets sehr vermehrt sei. Diese Angabe Ehrlich's ist

nicht ohne lebhaften Widerspruch geblieben, so dass v. Limbeck in seinem Lehrbuch sogar von einer „angeblichen“ Vermehrung der eosinophilen Zellen spricht. Namentlich die bekannte Arbeit von Müller und Rieder hat diese Opposition veranlasst und Zweifel an der diagnostischen Bedeutung der eosinophilen Zellen geweckt. Aber diese Autoren basieren ihren Widerspruch auf falschen Voraussetzungen.

Denn Ehrlich hat nicht von einer Steigerung des Procentgehaltes der eosinophilen Zellen, sondern nur von einer Erhöhung ihrer absoluten Zahl gesprochen. Wenn auch bei einem Fall von Leukaemie sich nur normale Procentzahlen der Eosinophilen finden, so bedeutet das dennoch stets eine hochgradige absolute Vermehrung, und Müller und Rieder selbst hätten Ehrlich's Angaben vollauf bestätigt gefunden, wenn sie nur in einigen ihrer Fälle die absoluten Zahlen berechnet hätten. Greifen wir von den sieben Fällen der in Rede stehenden Arbeit diejenigen heraus, bei denen es aus den gegebenen Daten noch nachträglich möglich ist, die absolute Zahl der eosinophilen Zellen zu gewinnen:

Fall 29	3·5% eos.	14.000	im	mm^3
„ 30	3·9% „	8.000	„	„
„ 31	3·4% „	11.000	„	„

Es steht also dem von Zappert als hochnormal angegebenen Wert der Eosinophilen von 250 in diesen Fällen eine Durchschnittszahl von 11.000, das ist nahezu das 50fache, gegenüber. So sind die Befunde von Müller und Rieder selbst geeignet, die Angaben Ehrlich's vollauf zu bestätigen.

Naturgemäss steht die absolute Zahl der eosinophilen Zellen in gewisser Abhängigkeit von dem relativen Verhältnis der weissen und roten Blutkörperchen und wird um so grössere Werte erwarten lassen, je mehr die Leucocytenzahl im allgemeinen wächst. Zappert fand z. B. in seinen Fällen folgende Zahlen:

Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen	Absolute Zahl der Eosinophilen
1 : 24	3.000—4560
1 : 18	3.300
1 : 15	7.000
1 : 13	8.700
1 : 11	6.000
1 : 7·6	8.300
1 : 7·0	7.600
1 : 7·0	29.000
1 : 5·0	14.000
1 : 3·8	34.000

Abgesehen von dem ungefähren Parallelismus beider Zahlenreihen, lehrt diese Übersicht, dass selbst der Minimalwert — 3000 Eosinophile bei einem Verhältnis der weissen zu den roten von 1 : 24 — noch immer das 15fache des normalen beträgt. Die von Zappert gefundene Maximalzahl von 30.000 ist dabei durchaus noch nicht zu den extremen zu rechnen. Die Fälle von Leukaemie sind vielmehr gar nicht so selten, in denen wir 100.000 Eosinophile im mm^3 und mehr finden.

Wenn man diese Zahlenreihen überschaut, muss man zugeben, dass die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen bei medullärer Leukaemie keine „angebliche“ (v. Limbeck), sondern im Gegenteil eine höchst reelle und erhebliche ist.

Wenn nun auch bei Complicationen der Leukaemie z. B. in septischen Zuständen die absolute und relative Zahl der eosinophilen Zellen erheblich absinken kann, so bedeutet dies durchaus keine Abweichung von dem Gesetz, dass die eosinophilen Zellen bei der myelogenen Leukaemie vermehrt sind. Man muss hier eben den selbstverständlichen Grundsatz beobachten, dass man nur analoge Zustände einander zum Vergleich gegenüberstellen darf. Das Vergleichsobject zu dem an schwerer Sepsis erkrankten Leukaemiker bietet nicht das Blut des Gesunden und die physiologischen Zahlenverhältnisse, sondern das Blut eines an entsprechend schwerer Sepsis Erkrankten. Wir wissen nun, dass bei Sepsis die Zahl der Eosinophilen ausserordentlich vermindert ist, so dass z. B. Zappert bei fünf derartigen Fällen überhaupt gar keine Eosinophilen im Blute nachweisen konnte. Dem gegenüber steht ein von Müller und Rieder beschriebener Fall von myelogener Leukaemie, der durch einen schweren, zum Tode führenden Eiterungsprocess compliciert wurde. In Folge der durch die septische Infection bedingten, acut einsetzenden neutrophilen Leucocytose sank die Zahl der Eosinophilen rapid von 3·5% auf 0·43% (4 Stunden ante mortem). Die absolute Zahl der eosinophilen Zellen betrug aber in diesem terminalen Stadium immer noch 1400—1500 im mm^3, war also im Vergleich zur einfachen reinen Sepsis unvergleichlich gesteigert. Die Autoren durften daher nicht, auf solche Fälle gestützt, die diagnostische Bedeutung der eosinophilen Zellen für die Leukaemie bestreiten; sie hätten im Gegenteil in ihnen eine schlagende Bestätigung für die Constanz der absoluten Vermehrung der Eosinophilen im leukaemischen Blut erkennen müssen.

Als Ehrlich den Satz von der diagnostischen Bedeutung der Eosinophilen bei der Leukaemie aufstellte, war die einfache eosinophile Leucocytose (siehe S. 101), die erst später durch die Untersuchung beim Asthma u. a. gefunden wurde, noch nicht bekannt. Aber auch diese vermag die Gültigkeit jenes Gesetzes nicht umzustossen. Denn eine Verwechslung der von Eosinophilie begleiteten Zustände mit Leukaemie ist gänzlich ausge-

schlossen, da sie, wie aus dem vorhergehenden Abschnitt erhellt, vom klinischen Standpunkte hierzu nicht die geringste Möglichkeit bieten; abgesehen hiervon gewährt auch das Blutbild reiche differentialdiagnostische Momente: 1. Die Gesamtvermehrung der weissen Zellen erreicht hierbei nur sehr selten Grade, die an Leukaemie erinnern können. 2. Die eosinophilen Leucocytosen sind ausschliesslich polynucleär. 3. Mastzellen und neutrophile Myelocyten fehlen fast völlig.

Für die diagnostische Verwertbarkeit der absoluten Vermehrung der eosinophilen Zellen sprechen ferner Fälle, in denen, bei einem sehr an Leukaemie erinnernden Blutbefund, das Fehlen der eosinophilen Zellen differentialdiagnostisch die Diagnose einer Leukaemie ausschliesst. So fanden sich in dem von Epstein beschriebenen Fall von Knochenmarkcarcinose, bei anaemischer Beschaffenheit des Blutes, die ja bei Leukaemie fast stets vorhanden ist, eine erhebliche, an Leukaemie erinnernde Vermehrung der weissen Blutkörperchen, zahlreiche neutrophile Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Jeder, der wie Müller und Rieder die Zahl der Eosinophilen bei der Diagnose in Betracht zu ziehen nicht für nötig hält, hätte in diesem Fall eine myelogene Leukaemie diagnosticieren müssen. Nach dem Ehrlich'schen Schema war diese aber, der Wirklichkeit entsprechend, durch die vollkommene Abwesenheit der eosinophilen Zellen ausgeschlossen.

Nach all' diesen Beobachtungen wird man daher gut thun, ganz im Sinne Ehrlich's für die Diagnose der Leukaemie eine absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen als ein unentbehrliches Symptom anzusehen.

4. Die absolute Vermehrung der Mastzellen. Die Mastzellen sind bei der myelogenen Leukaemie stets vermehrt. Die Zählung dieser Gebilde im leukaemischen Blut ist sowohl mit Hülfe der Triacid- als der Eosin-Methylenblaufärbung möglich. Durch die erstere dargestellt, erscheinen sie, da ihre Granulation aus dem triaciden Gemisch keinen Farbstoff anzieht, als polynucleäre körnchenfreie Zellen und sind auch in der Dissertation von Uthemann als solche beschrieben und gezählt. Erst später hat Ehrlich diese Gebilde als Mastzellen recognosciert, eine Deutung, der sich von anderen Autoren C. S. Engel angeschlossen hat.

Die Vermehrung der Mastzellen ist in allen Fällen von myelogener Leukaemie eine absolute und ganz beträchtliche; gewöhnlich sind sie halb so oder ebenso zahlreich als die Eosinophilen, zuweilen übertreffen sie diese sogar an Zahl. Daraus ergiebt sich, dass die Mastzellen eine verhältnismässig stärkere Erhöhung ihrer Ziffer erfahren als die eosinophilen Zellen, denn sie betragen in der Norm ja nur etwa 0·28 %. Ihr diagnostischer Wert bei der myelogenen Leukaemie ist vielleicht noch höher anzuschlagen als der der eosinophilen Zellen, und zwar aus dem

Grunde, weil wir, im Gegensatz zu der eosinophilen Leucocytose, zur Zeit noch keinen anderen Zustand kennen, in welchem es zu einer hochgradigen Vermehrung der Mastzellen kommt.

5. Atypische Formen der weissen Blutkörperchen. Als solche sind: *a)* Zwergformen der polynucleären neutrophilen, beziehungsweise eosinophilen Elemente hervorzuheben, die zuerst von Spilling bei der Leukaemie beschrieben worden sind. Sie stellen in der Regel lediglich normale polynucleäre Zellen in verkleinertem Massstabe dar. *b)* Zwergformen der mononucleären neutrophilen und eosinophilen Leucocyten, die den an anderer Stelle (siehe S. 52) beschriebenen Pseudolymphocyten entsprechen. — Die Bedeutung der Zwergformen für die Leukaemie ist noch nicht genügend aufgeklärt, und es ist schwer zu entscheiden, ob sie von vorneherein als so kleine Gebilde in die Blutbahn gelangen, oder ob sie erst hier durch Teilung und Abschnürung so sehr an Grösse einbüssen. *c)* Zellen mit Mitosen. Man hatte früher auf den Nachweis von Mitosen im leukaemischen Blut einen besonderen Wert gelegt, denn man glaubte, auf Grund solcher Befunde annehmen zu können, dass die Vermehrung der weissen Blutkörperchen durch Teilungsvorgänge im strömenden Blut selbst zustande käme, eine Annahme, welche insbesondere von Löwit vertreten worden ist. Eine ganze Reihe von Autoren (H. F. Müller, Wertheim, Rieder) haben Mitosen namentlich der Myelocyten bei Leukaemie im strömenden Blut nachgewiesen. Irgendwelche diagnostische Bedeutung ist aber den Mitosen keinesfalls zuzusprechen. Erstens treten sie scharf genug nur unter Anwendung besonderer Methoden hervor, und zweitens sind sie immer nur in äusserst geringer Zahl vorhanden. So sagt Müller, dass er für gewöhnlich viele tausende weisser Blutkörperchen durchsuchen musste, ehe er eine Mitose traf; nur einen Fall habe er gefunden, in dem die Kerntheilungsfiguren etwas reichlicher waren, d. h. immer noch eine Mitose auf mehrere hundert Leucocyten.

Diese im wesentlichen negativ zu nennenden Befunde lehren, dass die Mitosen für die Vermehrung der Zellen im Blut selbst eine völlig zu vernachlässigende Rolle spielen. Für die Diagnose der Leukaemie haben sie gar keinen Wert.

6. Kernhaltige rote Blutkörperchen. Dieselben bilden einen constanten Bestandteil des leukaemischen Blutbildes. Ihre Zahl ist bei den verschiedenen Fällen äusserst wechselnd; in dem einen findet man sie höchst spärlich, in dem anderen enthält jedes Gesichtsfeld sehr viele von ihnen. Am häufigsten findet sich der normoblastische Typus, jedoch nicht selten neben diesem Megaloblasten und Übergänge zwischen beiden Formen. Mitosen innerhalb der roten Blutscheiben sind von verschiedenen

Autoren beschrieben, besitzen aber gar keine theoretische oder klinische Bedeutung.

Das Auftreten der Erythroblasten bei der Leukaemie könnte entweder eine specifische Erscheinung, oder nur ein Ausdruck der die Leukaemie begleitenden Anaemie sein. Wir möchten uns in ersterem Sinne entscheiden, da ein so massenhaftes Vorkommen kernhaltiger roter Zellen bei anderen Anaemieen gleichen Grades fast niemals beobachtet wird.

Soviel über die einzelnen Charaktere des leukaemischen Blutes, auf denen sich die Diagnose der Krankheit aufbaut. Es muss noch hinzugefügt werden, dass, wenn auch jeder einzelne der geschilderten Factoren in jedem Fall von medullärer Leukaemie zu constatieren ist, doch die Art ihres Auftretens, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesamtblut ein äusserst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grad der Leucocytenvermehrung, gleicht auch bezüglich der anderen Anomalieen kein Fall einem anderen: das Blutbild trägt in einem Fall einen grosskernig-mononucleären-neutrophilen Charakter; in dem anderen Falle steht die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vordergrund; in einem dritten überwiegen die kernhaltigen roten Blutkörperchen; in einem vierten Fall sehen wir eine Überschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergiebt sich hieraus eine solche Fülle von Combinationen, dass jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt*).

Besonders wichtig ist es, die Veränderungen zu studieren, welche das Blutbild der medullären Leukaemie durch gewisse intercurrente Krankheiten erfährt. Aus den eingehenden Untersuchungen, welche in jüngster Zeit besonders von A. Fränkel, Lichtheim u. A.**) diesem Gegenstand gewidmet worden sind, geht hervor, dass unter dem Einfluss fieberhafter Erkrankungen die Gesamtzahl der Leucocyten eine ausserordentliche Abnahme erfahren kann. Dabei ändert sich der Charakter des Blutes in der Weise, dass die myelaemische Beschaffenheit in allen ihren einzelnen Erscheinungen immer mehr in den Hintergrund tritt und dafür die polynucleären neutrophilen Elemente stark überwiegen. Diese können Procentsätze erreichen, wie sie auch sonst bei gewöhnlichen Leucocytosen häufig vorkommen, bis 90 % und darüber. Ein näheres Eingehen auf diese bemerkenswerten Fälle, auf ihre theoretische Bedeutung und ihren klinischen Verlauf behalten wir uns für das specielle Capitel der Leukaemie vor.

*) Dadurch ist es Ehrlich einmal möglich gewesen, aus den Blutpräparaten von etwa zehn verschiedenen Leukaemiefällen, deren Etiquettierung verloren gegangen war, durch Bilancierung der verschiedenen Zellformen, die zu jedem Einzelfall gehörigen Präparate wieder zu recognoscieren.

**) Literatur bei A. Fränkel.

Hier wollen wir nur noch einige höchst seltene Fälle besprechen, welche ebenfalls durch Umänderungen des leukaemischen Blutes besondere Beachtung beanspruchen und gelegentlich wohl der Diagnose kaum zu überwindende Schwierigkeiten entgegenstellen können. In der Literatur finden wir nur einen einzigen derartigen Befund erwähnt. Zappert berichtet von einer Patientin, welche im Februar 1892 das typische Bild der myelogenen Leukaemie dargeboten hatte; unter anderem waren das Verhältnis der weissen zu den roten wie 1 : 4·92 gefunden und 1400 eosinophile Zellen im mm^3 (3·4 %) gezählt worden. Ende September desselben Jahres wurde die Patientin in elendem Zustand in das Krankenhaus gebracht, wo sie bald unter fortschreitender Entkräftung starb. Die Zählungen ergaben in dieser Beobachtungsperiode ein Verhältnis von den weissen zu den roten Zellen von 1 : 1·5, einen Procentsatz der Eosinophilen von 0·43; die Mehrzahl der mononucleären, welche im ganzen etwa 70 % der Leucocyten betrugen, war völlig frei von neutrophiler Granulation. Dass diese Zellen jedoch in ihrem ganzen Habitus nicht etwa den Lymphocyten geglichen haben, betont Zappert ausdrücklich. Bei der Autopsie fand Zappert das Knochenmark in grosser Menge von nicht gekörnten, mononucleären Zellen durchsetzt, während die eosinophilen Zellen bedeutend spärlicher waren, als man sie sonst im leukaemischen Knochenmark findet. — Einen zweiten Fall dieser Art hat, unter Ehrlich's Leitung, Dr. Blachstein untersucht. Der betreffende Patient war ebenfalls schon lange vorher wegen einer myelogenen Leukaemie Gegenstand genauer klinischer Untersuchungen gewesen. Bei seinem letzten Krankenhausaufenthalt konnte die Blutuntersuchung erst einen Tag vor dem Exitus letalis, welcher unmittelbar die Folge einer septischen Complication war, vorgenommen werden. Es fanden sich nun bei einer stark leukaemischen Beschaffenheit des Blutes 62 % polynucleäre Zellen, 17·5 % mononucleäre körnchenfreie, etwa von der Grösse der gewöhnlichen Myelocyten, 0·75 % eosinophile Zellen, kernhaltige rote Blutkörperchen in mässiger Menge. Das Vorwiegen der polynucleären und die geringe Zahl der eosinophilen Zellen erklärt sich wohl ungezwungen aus der septischen Infection; dagegen ist die Abwesenheit der Granula in den mononucleären Zellen höchst auffällig.

Diese beiden Beobachtungen können wohl nur so gedeutet werden, dass in gewissen terminalen Stadien die Fähigkeit des Organismus, neutrophile Substanzen zu bilden, erlischt. Analoge Zustände kommen auch bei nichtleukaemischen Erkrankungen vor; z. B. ist ein einschlägiger Fall einer posthaemorrhagischen Anaemie von Ehrlich beschrieben worden. In jedem Fall ist es von grosser Wichtigkeit, die Aufmerksamkeit auf diese seltenen und bisher so gut wie gar nicht beachteten Fälle zu lenken, da deren Unkenntnis leicht zu groben Irrtümern über die Art und die

Herkunft der mononucleären Zellen und zu der Aufstellung einer lienalen Form der Leukaemie Veranlassung geben könnte.

Zum Schluss müssen wir die wichtige Frage ventilieren, in welcher Weise wir uns **das Entstehen der myelaemischen Blutbeschaffenheit** zu erklären haben. Nach unseren Auseinandersetzungen kommen hier zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal könnte es sich um eine passive Einschwemmung der Knochenmarkelemente handeln, oder es könnte eine active Einwanderung aus dem Knochenmark in den Kreislauf stattgefunden haben. Völlig spruchreif ist diese wichtige und schwierige Frage keinesfalls. Der schwerstwiegende Einwand, welcher gegen eine active Emigration der Knochenmarkzellen zu erheben ist, wird von dem Verhalten der weissen Blutkörperchen auf dem erwärmten Objectträger abgeleitet. Diese Untersuchungen sind von einer Reihe namhafter Autoren angestellt worden, von denen wir hier nur Biesiadecki, Neumann, Hayem, Löwit, Mayet, Gilbert und insbesondere H. F. Müller, auf dessen diesbezügliche Zusammenfassung wir hinweisen, nennen wollen. Was das Verhalten der hier in Betracht kommenden Zellformen anbetrifft, so haben sämtliche Autoren in voller Übereinstimmung angegeben, dass die Lymphocyten unter keinen Umständen auch nur die geringste Eigenbewegung zeigen, während die polynucleären neutrophilen Zellen stets eine starke Contractilität aufweisen. Gerade bezüglich der für das leukaemische Blut am meisten charakteristischen Gebilde, der Myelocyten, finden sich in der Literatur einander zum Teil widersprechende Angaben. Ein Teil der Autoren leugnet jede Eigenbewegung dieser Zellen, die Mehrzahl berichtet jedoch über Beobachtungen, aus denen hervorgeht, dass den Myelocyten eine gewisse selbständige Bewegungsfähigkeit nicht abzusprechen ist; und man wird zugeben, dass in derartigen Fragen negative Resultate durch positive Angaben hinfällig werden. So beschreibt in einer jüngst erschienenen, sehr sorgfältigen, aus dem Collège de France hervorgegangenen Arbeit Jolly ähnliche Beobachtungen wie folgt: „C'étaient des changements de forme sur place, lents et peu considérables, formations de bosselures à grands rayons, passage d'une forme arrondie à une forme ovalaire ou bilobée, etc. Ces mouvements étaient visibles dans les observations I et IV et appartenaient surtout à des globules de grande taille." Es ist natürlich gar nicht möglich, zu entscheiden, ob diese geringfügige Beweglichkeit zu einer selbständigen Locomotion ausreicht. Aber man kann die Annahme einer solchen nicht kurz von der Hand weisen. Dieselbe findet sogar eine Stütze an einer weiteren Beobachtung Jolly's, die die mononucleären eosinophilen Markzellen betrifft. Für diese Gebilde galt es bisher allgemein als feststehend, dass sie der selbständigen Beweglichkeit

völlig entbehren. In einem Fall von typischer Leukaemie hat aber Jolly jüngst ein Präparat untersuchen können, in welchem fast alle eosinophilen Zellen active Beweglichkeit zeigten. Er sagt: „Ces globules granuleux actifs présentaient des mouvements de progression et des changements de forme caractéristiques et rapides; cependant je n'ai pas vu ces globules présenter de pseudopodes effilés; de plus, leurs contours restaient presque toujours assez nettement arrêtés. Ces particularités correspondent exactement à la description, qu'a donnée depuis longtemps Max Schultze des mouvements des cellules granuleuses du sang normal.“ Die Untersuchung des Trockenpräparates von demselben Fall zeigte, wie Jolly ausdrücklich hervorhebt, dass das Blut, wie immer bei leukaemischer Beschaffenheit, sowohl polynucleäre als mononucleäre eosinophile Zellen enthielt. Es ist also von Jolly, im Gegensatze zu allen früheren Beobachtungen, eine lebhafte active Eigenbewegung der mononucleären eosinophilen Zellen nachgewiesen. Dass die amöboide Beweglichkeit der mononucleären Zellen nur so selten gesehen wird, beruht offenbar nicht auf dem Mangel der Function an sich, sondern auf einem Mangel der Untersuchungsmethoden, die ja, wie leicht ersichtlich, eine ziemlich rohe ist und den zarten biologischen Vorgängen durchaus nicht gerecht werden kann. Welche Tücken diese Methoden selbst bei Zellen von unbestrittener Beweglichkeit an den Tag legen können, lehren zahlreiche Beispiele aus der Literatur. So vermisste Rieder in einem Fall von malignem Lymphom bei der Mehrzahl der polynucleären neutrophilen Leucocyten jede Contractilität, während nach allen Erfahrungen ihnen diese Eigenschaft ausnahmslos zukommt.

Wir glauben daher zu dem Schluss kommen zu müssen, dass die geringe Beweglichkeit der mononucleären Zellen, und zwar sowohl der eosinophilen wie neutrophilen Art, nur eine scheinbare und durch die groben Untersuchungsmethoden vorgetäuscht ist; re vera stellen sie wohl Elemente von einer für die Emigration ausreichenden Beweglichkeit dar.

Ein weiterer, aber viel weniger wichtiger Einwand gegen die Auffassung der myelogenen Leukaemie als einer activen Leucocytose ist der, dass der künstlich erzeugte Eiter bei Leukaemikern fast immer die histologische Beschaffenheit des gewöhnlichen Eiters hat. Nach unseren früheren ausführlichen Auseinandersetzungen haben wir aber eine myelämische Beschaffenheit des Eiters nur dann zu erwarten, wenn an dem Ort der Entzündung die specifische Noxe der Leukaemie in concentrierter Form vorhanden ist. Ähnlich sahen wir ja bei dem Pemphigus Neusser's eosinophile Eiterung nur in den idiopathischen Pemphigusblasen auftreten, nicht aber in den künstlich erzeugten Eiterherden. Von den Myelocyten wissen wir, dass sie von den chemotactischen Reizen der gewöhnlichen infectiösen Agentien keineswegs in positivem Sinne beeinflusst werden;

im Gegenteil geht aus den oben erwähnten Beobachtungen über die Umwandlung des leukaemischen Blutbildes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten deutlich hervor, dass die gewöhnlichen Bakteriengifte sowohl auf die eosinophilen, als die neutrophilen mononucleären Zellen im negativ chemotactischen Sinne wirken. Bei dieser Sachlage muss man sogar a priori erwarten, dass die künstlich erregte Eiterung bei Leukaemikern nicht eine myelämische, sondern polynucleäre neutrophile Beschaffenheit habe.

Es wird Aufgabe weiterer Forschungen sein, spontane Entzündungsproducte, z. B. pleuritische Exsudate, bei Leukaemikern genau zu untersuchen, um endgiltig darüber Aufschluss zu erhalten, ob nicht unter besonderen Krankheitsverhältnissen sämtliche für die Leukaemie charakteristischen Leucocyten aus dem Blut auswandern können. So hat Ehrlich in einem Fall von Pleuritis eines Leukaemikers aus den Präparaten den Eindruck gewonnen, als ob hier eine „myeloide“ Auswanderung, die alle im Blut vorhandenen Elemente in das Exsudat überführte, thatsächlich stattgefunden habe. Allerdings fehlt dieser Beobachtung die absolute Beweiskraft insofern, als es seinerzeit unterlassen worden ist, die Verhältniszahlen von roten und weissen Blutkörperchen im Exsudat genau zahlenmässig zu bestimmen. Aber nur an der Hand solcher Bestimmungen ist es möglich, die active Einwanderung der weissen Blutkörperchen in das Exsudat ausser Frage zu stellen und mit Sicherheit auszuschliessen, dass die weissen Blutkörperchen rein mechanisch, per rhexin, die Gefässbahnen verlassen haben.

Noch durch einen weiteren Gedankengang wird die Annahme der activen Entstehung der Myelaemie erheblich gestützt. Es sind doch bei der Leukaemie ausser den Myelocyten auch die polynucleären Leucocyten, deren active Einwanderung ausser Zweifel steht, enorm vermehrt. Wollte man dem gegenüber die mononucleären Zellen als eingeschwemmt ansehen, so würde man damit auf die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukaemischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen.

Auch die morphologischen Veränderungen des leukaemischen Blutes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten lassen sich ungezwungen nur vom Standpunkte der Emigrationstheorie aus erklären. Denn wenn die weissen Blutkörperchen insgesamt aus dem Knochenmark mechanisch ausgepresst würden, so wäre es gar nicht zu verstehen, dass eine bacterielle Infection diesen Vorgang im Sinne einer polynucleären Leucocytose abändern sollte. Dagegen erklärt sich diese Umprägung leicht, wie wir oben ausführlicher auseinandergesetzt haben, durch die Annahme, dass die gewöhnlichen Bacteriengifte positiv chemotactisch nur auf die poly-

nucleären neutrophilen Zellen, auf die anderen Formen aber negativ chemotactisch wirken.

Wir kommen daher zum Schluss, die Entstehung des leukaemischen Blutbildes so zu erklären, dass unter dem Einfluss der specifischen leukaemischen Noxe nicht nur die fertigen polynucleären Elemente, sondern auch ihre mononucleären, eosinophilen wie neutrophilen Vorstufen in das Blut einwandern, dass also die myelogene Leukaemie mit grosser Wahrscheinlichkeit den activen Leucocytosen zuzurechnen ist.

V. Die Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie).

Die Verminderung der weissen Blutkörperchen spielt — im Vergleiche zur Vermehrung derselben — nur eine sehr unbedeutende Rolle in der klinischen Beobachtung. Sie tritt nur bei wenigen Krankheitsgruppen auf und erreicht nur selten hohe Grade. Wohl die stärkste Herabsetzung der Zahl der farblosen Zellen hat Koblanck beschrieben, der in der Fürbringer'schen Abteilung systematisch Blutuntersuchungen machte und dadurch zur Kenntnis folgenden merkwürdigen Blutbefundes gelangte: Bei einem 25jährigen, kräftigen Manne, dessen innere Organe gesund befunden wurden, traten kurze epileptiforme Anfälle auf; in einem derselben erfolgte der Exitus letalis. Die Obduction ergab keinen Anhalt für die Todesursache. Im Verlaufe der dreitägigen Beobachtung waren zwei Blutuntersuchungen gemacht worden, von denen die eine in zehn Deckglastrockenpräparaten kein einziges weisses Blutkörperchen, die zweite in derselben Zahl von Präparaten nur ein Exemplar nachweisen konnte.

Wir haben diesen Fall hier erwähnt, weil er durch ein sonst nirgends beobachtetes Extrem der Leukopenie merkwürdig ist. Eine Erklärung desselben ist aber bei der völligen Unklarheit des gesamten Krankheitsbildes nicht möglich.

Im übrigen kennt man sehr gut die Verhältnisse, unter denen es zu einer beträchtlichen Verminderung der Leucocyten kommt, und zwar können wir hierbei zwei Hauptgruppen unterscheiden:

1. die Leukopenie durch Zerstörung eines Teiles der weissen Blutkörperchen (Löwit);

2. die Leukopenie durch mangelnden Zufluss weisser Blutkörperchen

a) bei Infectionskrankheiten durch negative Chemotaxis;

b) bei Anaemieen u. ä. durch mangelhafte Leistung des Knochenmarkes.

Auf die von Löwit im Experiment erzeugte Leukopenie sind wir in dem Capitel über die Leucocytose ausführlicher eingegangen und haben hier auseinandergesetzt, dass nach den jetzt vorherrschenden Ansichten es sich hier gar nicht um eine wirkliche Zerstörung der weissen Elemente handelt, sondern nur um eine andere Localisation innerhalb der Blutbahn.

Von den Infectionskrankheiten, bei denen eine Hypoleucocytose auftritt, ist in erster Reihe der Typhus abdominalis zu nennen, bei dem die Verringerung zumeist auf Kosten der polynucleären Zellen zu Stande kommt. Auch die uncomplicierten Masern verlaufen gewöhnlich mit einer ausgesprochenen Leukopenie, die besonders deutlich während der Eruption und auf der Höhe des Exanthems hervortritt. Diese Fälle infectiöser Leukopenie sind nicht sowohl durch eine Zerstörung weisser Blutkörperchen, als durch den verminderten Zustrom derselben zu erklären, der für die polynucleären Elemente wohl auf das Kreisen von negativ-chemotactisch wirkenden Substanzen zurückzuführen ist.

Eine andere Bedeutung hat die Leukopenie noch bei gewissen Fällen von schwerer Anaemie, in denen sie eine höchst ungünstige Prognose stellen lässt. Ehrlich hat (Charité-Annalen 1888) einen Fall von posthaemorrhagischer, letal endigender Anaemie beschrieben, in dem eine hochgradige Verringerung der Leucocyten bestand. Genauere Zählungen ergaben, dass die grösste Menge (80%) der weissen Blutkörperchen Lymphocyten waren, während die polynucleären 14% (statt normalerweise 70—72%) betrugen. Die eosinophilen wurden völlig vermisst, desgleichen kernhaltige rote Blutkörperchen. Ehrlich erklärte diese Erscheinungen so, dass eine mangelhafte Leistung des Knochenmarkes vorläge, die in der ungenügenden Production von roten und weissen Blutkörperchen ihren Ausdruck fände. Als anatomisches Substrat dieser mangelhaften Leistung vermutete er, dass in diesem Falle das Fettmark der grossen Röhrenknochen sich nicht, wie es sonst bei schweren Anaemieen die Regel ist, in blutbildendes rotes Mark umgewandelt haben könnte. Die Autopsie bestätigte in zwei Fällen diese intra vitam gestellte Diagnose vollkommen.

Die Blutplättchen. — Die Haemokonien.

Zuerst hat Hayem, später Bizzozero als ein drittes geformtes Element des normalen Blutes die **Blutplättchen** beschrieben. Dieselben stellen rundliche oder länglichrunde, haemoglobinfreie Scheibchen dar. Ihre Gestalt ist unter mechanischen, thermischen und chemischen Einflüssen äusserst labil; ihre Grösse beträgt etwa 3 μ. Besonders cha-

rakteristisch ist ihre durch eine ausserordentliche Klebrigkeit bedingte Neigung, zu grösseren Häufchen, „Trauben", sich zusammenzuballen. Dieser Umstand erleichtert es zwar sehr, die Blutplättchen neben den anderen Formelementen herauszufinden, aber er erschwert ungemein exacte Bestimmungen und Zählungen. Insbesondere wird dadurch auch die Benützung der gewöhnlich zur Blutkörperchenzählung benützten Apparate illusorisch, da die Plättchen sehr schnell an den Wandungen derselben haften bleiben. Alle früheren Autoren (z. B. Bizzozero) hatten diesem Übelstand schon dadurch zu begegnen versucht, dass sie eine besondere Verdünnungsflüssigkeit für die Zählungen gebrauchten, welche das Zusammenballen der Plättchen verhinderte; aber schon im Capillarrohr des Mischapparates bleiben eine Menge der Elemente an den Glaswänden haften.

Brodie und Russell haben jüngst eine neue Mischung angegeben, in welcher die Plättchen durchaus isoliert bleiben und sich gleichzeitig anfärben. Sie lassen den Blutstropfen unmittelbar aus der Stichwunde in einen Tropfen der Lösung eintreten und bestimmen das relative Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den Plättchen.*) Die Vorschrift für ihre Lösung lautet:

Dahlia-Glycerin,
2%ige Kochsalzlösung . . . ãã.

Ein anderer, von den meisten der neueren Autoren beschrittener Weg ist die relative Zählung der Blutplättchen im gefärbten Trockenpräparat. Ehrlich fand, dass die Blutplättchen in den nach der Jod-eosinmethode (siehe S. 30) behandelten Präparaten, entsprechend ihrem hohen Alkaligehalt, durch ihre intensive Rotfärbung hervorgehoben werden und so leicht bestimmbar sind. Viel umständlicher und keineswegs brauchbarer ist Rabl's neue Methode, welche sich an eine von M. Heidenhain zur Darstellung der Centrosomen angegebene Färbung mit Eisenhaematoxylin anlehnt. Bequemer ist ein von Dr. Rosin angegebenes, bisher nicht veröffentlichtes Verfahren, welches darin besteht, dass die Trockenpräparate in Überosmiumsäuredämpfen 20 Minuten lang fixiert und in concentrierter wässeriger Methylenblaulösung gefärbt werden.

Was die Bedeutung der Blutplättchen anbetrifft, so nehmen die meisten Autoren, von denen vor allen Hayem, Bizzozero, Laker zu nennen sind, mit Recht an, dass sie im lebenden Blut präformiert

*) Die von Brodie und Russell mit Hülfe dieser Methode gefundenen physiologischen Zahlen übertreffen die der früheren Autoren zum Teil erheblich. Sie fanden ein Verhältniss der Plättchen zu den Erythrocyten von 1 : 85 oder eine absolute Zahl von circa 635.000 im mm^3.

sind. Die entgegenstehende, besonders von Löwit vertretene Anschauung, dass diese Gebilde erst in dem aus den Gefässen ausgetretenen Blut entstehen, können auch wir auf Grund eigener, ausgedehnter Erfahrungen als nicht zutreffend bezeichnen.

Im Hinblick auf ihre geringe Grösse und ihren gänzlichen Mangel an Kernsubstanz werden die Blutplättchen fast allgemein nicht als Analoga wirklicher Zellen angesehen. Ob sie jedoch intravitale Abscheidungen plasmatischer Substanzen darstellen, oder ob sie aus den Zellen ausgestossen werden, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu entscheiden, wenn auch manche Thatsache mehr für die letztere Annahme zu sprechen scheint. Besonders dürfte der Glycogengehalt der Plättchen (siehe S. 30) sie als Abkömmlinge der Blutzellen kennzeichnen. Ausserdem begegnet man im Trockenpräparat häufig Bildern, die den Anschein erwecken, als ob die fertigen Blutplättchen aus den roten Blutkörperchen hervortreten (Koeppe). Ferner hat Arnold nicht nur extravasculär, sondern im Mesenterium junger Meerschweinchen auch intravasculär Abschnürungsvorgänge an den roten Blutkörperchen beobachtet und die abgeschnürten Elemente sich in haemoglobinfreie Gebilde umwandeln sehen.

Auch unsere Kenntnisse von der physiologischen Function der Blutplättchen bedürfen noch sehr der Vervollständigung. Die ursprüngliche Ansicht Hayem's, welcher in den Blutplättchen die Vorstufen der roten Blutscheiben sieht und sie deshalb als „Haematoblasten" bezeichnet, ist nach dem Urteil der meisten Haematologen unhaltbar.

Dagegen erkennen fast alle neueren Arbeiten (vergl. Löwit's Zusammenfassung) enge Beziehungen der Blutplättchen zur Gerinnung an, die zuerst von Bizzozero betont worden ist. Ob die Substanz der Plättchen direct das Material für die Fibrinbildung hergiebt, wie Bizzozero will, oder ob sie, entsprechend den Beobachtungen bei der Thrombenbildung von Eberth und Schimmelbusch, nur eine vermittelnde Rolle spielen, ist noch nicht entschieden. Auf die chemische Seite dieses verwickelten Problems hier einzugehen, würde viel zu weit führen, und es sei hier nur auf einige klinische Beobachtungen hingewiesen, aus denen die Beziehungen zwischen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und dem Plättchengehalt hervorleuchten.

Hochgradige Vermehrung der Blutplättchen findet sich namentlich bei Chlorose (Muir), sowie bei posthaemorrhagischer Anaemie (Hayem). In beiden Zuständen ist eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ausgesprochen. Demgegenüber steht die wichtige Beobachtung von Denys, welcher in zwei Fällen von Purpura, bei der bekanntlich die Gerinnbarkeit des Blutes stets stark herabgesetzt ist oder sogar völlig aufgehoben sein kann, als die einzige

morphologische Veränderung des Blutes eine sehr bedeutende Verminderung der Blutplättchen fand. Auch Ehrlich hatte Gelegenheit, einen entsprechenden Fall zu untersuchen, in dem die Blutplättchen vollkommen fehlten.

Einen vierten Formbestandteil des Blutes hat H. F. Müller beschrieben und als **„Haemokonien“** oder **„Blutstäubchen“** bezeichnet. Dieselben finden sich im Plasma des Blutes als sehr kleine, granula- oder coccenähnliche, farblose, stark lichtbrechende Körperchen von sehr lebhafter Molecularbewegung, die sich auch ohne besondere Vorsichtsmassregeln bei der Untersuchung sehr lange erhält. Sie schwärzen sich nach Müller nicht mit Osmiumsäure, enthalten also wahrscheinlich kein Fett; mit der Fibrinbildung scheinen sie keinen Zusammenhang zu haben, da sie stets ausserhalb des Fibrinnetzes liegen. Müller fand sie in jedem normalen Blut, jedoch in wechselnder Zahl; sehr stark vermehrt unter anderem in einem Fall von Morbus Addisonii; vermindert im Hungerzustande und bei Kachexien.

Es werden noch eingehende Untersuchungen anzustellen sein, um die chemische Natur dieser Gebilde klar zu legen; insbesondere dürften hierbei Extractionsversuche mit Aether, oder die Anwendung fettfärbender Mittel: Alkanna, Sudanfarbstoffe, sowie vergleichende Untersuchungen am lipaemischen Blute zum Ziele führen.

Literatur.*)

Altmann, Über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig. 1. Aufl. 1890, 2. Aufl. 1894.

Arnold, Zur Morphologie und Biologie des Knochenmarks. Virchow's Archiv, Bd. 140.

— Über die Herkunft der Blutplättchen, Centralbl. f. allg. Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 8, 1897.

Askanazy, Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

— Über Bothriocephalus-Anaemie und die prognostische Bedeutung des Megaloblasten im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 27.

Barker, On the presence of iron in the granules of the eosinophile leucocytes. John Hopkin's Hosp. Bull. Nr. 42, Oct. 1894.

Bäumer, Beiträge zur Histologie der Urticaria simplex und pigmentosa, mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Mastzellen für die Pathogenese der Urticaria pigmentosa. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.

Beck, Über Quecksilber-Exantheme. Charité-Annalen, Bd. 20.

v. Beck, Subcutane Milzruptur, Milzexstirpation, Heilung. Münchner medic. Wochenschr. 1897, Nr. 47.

Benario, Noch einmal die Leucocytenschatten Klein's. Deutsche medic. Wochenschr. 1894, Nr. 27.

Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Literaturangaben).

Bizzozero, Über die Bildung der roten Blutkörperchen. Virchow's Archiv 1884, Bd. 95.

— Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1882, Bd. 90.

L. Bleibtreu, Kritisches über den Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 30, 31.

M. und L. Bleibtreu, Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut. Pflüger's Archiv 1892, Bd. 51.

Blix-Hedin, Skandinavisches Archiv für Pathologie 1890, S. 134 (citiert nach Limbeck).

Brodie and Russell, The enumeration of blood-platelets. Journal of physiology 1897, Nr. 4 u. 5.

T. R. Brown, John Hopkin's Hospit. Bullet., April 1897, citiert nach Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20.

*) Bei dem ausserordentlichen Umfang der haematologischen Literatur haben wir uns genöthigt gesehen, in dieses Verzeichniss im wesentlichen nur neuere Arbeiten aufzunehmen. Dafür haben wir an vielen Stellen die Publicationen bezeichnet, in denen sich Literaturzusammenstellungen über specielle Capitel finden.

Buchner, Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv f. Hygiene, Bd. 10. 1890.

Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Faeces bei Wurmkranken. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.

Calleja, Distribución y Significación de las Células cebadas de Ehrlich. Rivista trimestr. micrográfica. T. I 1896.

Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, Nr. 10.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I und II. Berlin 1877.

Cohnstein und Zuntz, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Pflüger's Archiv 1888, Bd. 42.

Credé, Über die Exstirpation der kranken Milz an Menschen. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 38. (Literatur!)

Czerny, Zur Kenntnis der glycogenen und amyloiden Entartung. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1893, Bd. 31.

Denys, Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. Revue „La Cellule", t. V, 1me fasc.

Dieballa, Über den Einfluss des Haemoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.

Dock, Zur Morphologie des leukaemischen Blutes. Moskau internat. Congress 1897.

Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 135.

Egger, Über die Untersuchung der Blutkörperchen beim Aufenthalt im Hochgebirge. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, Bd. 32, S. 645, und Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.

Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

— Beiträge zur Ätiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. Charité-Annalen 1880, Bd. 7.

— Zur Kenntnis des acuten Milztumors. Charité-Annalen 1882, Bd. 9.

— Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

— De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni u. 9. December 1880.

— (Frerichs), Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 7, S. 33.

Einhorn, Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1884.

Elze, Das Wesen der Rhachitis und Scrophulose und deren Bekämpfung. Berlin 1897.

C. S. Engel, Haematologischer Beitrag zur Prognose der Diphtherie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin zu Berlin, Jahrg. 1896/97.

— Über verschiedene Formen der Leucocytose bei Kindern. XV. Congress f. innere Medicin 1897.

J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Eykmann, Blutuntersuchungen in den Tropen. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 113.

Fano, citiert nach v. Limbeck.

A. Fischer, Untersuchungen über den Bau der Cyanophyceen und Bacterien. Jena 1897.

A. Fränkel, Über acute Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 39 bis 43.
— und C. Benda, Klinische Mitteilungen über acute Leukaemie. XV. Congress f. innere Medicin 1897.
Frerichs, Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 6.
Gabbi, Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur haemolytischen Function der Milz. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 19, Heft 3.
Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
— Mikroskopische Untersuchungen über Glycogenreaction im Blut. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
G. Gärtner, Über eine Verbesserung des Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 36.
Glogner, Über das specifische Gewicht des Blutes des in den Tropen lebenden Europäers. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 109.
Goldberger und F. Weiss, Die Jodreaction im Blut und ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 25.
Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom". Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1892, Bd. 3.
Goldscheider und Jakob, Über die Variationen der Leucocytose. (Literatur!) Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 25. 1894.
Gollasch, Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschritte d. Medicin 1889, Bd. 7.
E. Grawitz, Über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 33 u. 34.
— Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
— Über Blutbefunde bei Behandlung mit dem Koch'schen Mittel. Charité-Annalen 1891.
— Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21 u. 22.
Gulland, On the granular leucocytes. Journ. of physiol. 1896, Bd. 19.
M. Hahn, Über die Beziehungen der Leucocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hygiene 1895, Bd. 25.
Hammerschlag, Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. klin. Medicin 1891, Nr. 44.
— Über Hydraemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
— Über Blutbefunde bei Chlorose. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 27.
E. H. Hankin, Über den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1892, Bd. 12.
Hartmann und Vaquez, Les modifications du sang après la splénectomie. Compt.-rend. de la Société de Biologie Xme Sér., IV, 1897.
Hayem, Du sang. Paris 1889.
— Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. Acad. des sciences, 23 Nov. 1896 (Sem. médic.).
— Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. Arch. de Phys. normale et patholog, IIIme Sér. I, 1883.
Max Herz, Blutkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 133.
H. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leucocyten. Inaugural-Dissertation. Berlin 1897.

Hoppe-Seyler, Verbesserte Methode der colorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 16.

Howell, The life-history of the formed elements of the blood etc. (citiert nach H. F. Müller).

Israel und Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virchow's Archiv, Bd. 143.

O. Israel und Leyden, Demonstrationen in der Berliner medicinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 10.

Jadassohn, Demonstration von eosinophilen Zellen in Lupus und in anderen Geweben. Verhandl. d. deutschen dermatolog. Gesellsch. II. u. III. Congress (citiert nach H. F. Müller, Asthma bronchiale).

Jakob, Über Leucocytose. XV. Congress f. innere Medicin 1897.

R. v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

v. Jaksch, Über die prognostische Bedeutung der bei croupöser Pneumonie auftretenden Leucocytose. Centralbl. f. klin. Medicin 1892, Nr. 5.

W. Janowski, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv f. Pathologie u. Pharm. 1895, Bd. 36.

v. Jaruntowski und E. Schröder, Über Blutveränderungen im Gebirge. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 48.

M. J. Jolly, Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la Leucémie. Compt.-rend. de la Société de Biologie, Xme Sér. V, 1898.

Warthon Jones, Philosophical transactions 1846, Bd. 1, Fo. 82 (citiert nach Schultze).

Kanter, Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen in malignem Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. Inaugural-Dissertation. Breslau 1893.

Kikodse, Die pathologische Anatomie des Blutes bei der croupösen Pneumonie. Inaugural-Dissertation. 1890 (russisch). Referat: Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1891, Nr. 3.

Klebs, vergl. XI. Congress f. innere Medicin. Discussion.

Knoll, Über die Blutkörperchen bei wirbellosen Tieren. Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissensch. in Wien, mathemat.-naturwissenschaftl. Cl. Nov. 1893, Bd. 102, Abth. 6.

Koblanck, Zur Kenntnis des Verhaltens der Blutkörperchen bei Anaemie, unter besonderer Berücksichtigung der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1889.

Koeppe, Über Blutuntersuchungen im Gebirge. Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.

— Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1895.

— Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimoleculare Salzlösungen und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abt. 1895, S. 154.

Kündig, Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Correspondenzbl. f. Schweizer Arzte 1897, Nr. 1 u. 2.

Laache, Die Anaemie. Christiania 1883.

Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893.

Laker, Über eine neue klinische Blutuntersuchungsmethode. (Specifische Resistenz der roten Blutkörperchen.) Wiener medic. Presse 1890, Nr. 35.

— Die Blutscheibchen sind constante Formelemente des normal circulierenden Säugetierblutes. Virchow's Archiv 1889, Bd. 116.

L. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien u. Leipzig 1887.

A. Lazarus, Blutbefund bei perniciöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin; Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 23. 1896.

Leredde et Perrin, Anatomie pathologique de la Dermatose de Dühring. Annal. de Dermat. et Syphiligraph. IIIme Sér. VI, S. 281 u. 452.

Benno Lewy, Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in Nasentumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 33 u. 34.

E. Leyden, Über eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. Deutsche medic. Wochenschr. 1891, Nr. 38.

Lichtheim, Leukaemie mit complicierender tuberculöser Infection. Verein f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg; 22. Februar 1897.

v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Jena 1896.

— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1896, Nr. 33.

Litten, Über einige Veränderungen roter Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 1.

Löwit, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Referat in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. d. allgem. Pathologie. Wiesbaden 1897. (Literatur!)

— Protozoennachweis im Blute und in den Organen leukaemischer Individuen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 23. 1898.

A. Loewy, Uber Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 4.

— und P. F. Richter, Über den Einfluss von Fieber und Leucocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 15.

— — Zur Biologie der Leucocyten. Virchow's Archiv, Bd. 151. 1898.

Lyonnet, De la densité du sang. Paris 1892.

Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

Maxon, Untersuchungen über den Wasser- und den Eiweissgehalt beim kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 53.

Karl Hermann Mayer, Die Fehlerquellen der Haemometer-Untersuchung (v. Fleischl). Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 57, 1 u. 2. (Reichhaltige Literaturangaben.)

S. Mayer, Über die Wirkung der Farbstoffe Violett B und Neutralrot. Sitzungsber. d. deutschen naturwissenschaftl.-medic. Vereins f. Böhmen „Lotos" 1896, Nr. 2.

K. Mendel, Ein Fall von myxoedematösem Cretinismus. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 45.

Menicanti, Über das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Haemoglobingehalt. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1892, Bd. 50.

Mercier, Des modifications de nombre et de volume que subissent les erythrocytes sous l'influence de l'altitude. Archives de physiol., Vme Sér. VI, 1894, S. 769.

Meunier, De la leucocytose dans la coqueluche. Compt.-rend. de la Société de Biologie Xme Sér. V, 1898.

L. Michaelis, Beiträge zur Kenntniss der Milchsecretion. Archiv f. mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 51, 1898.

Miescher, Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, 23, S. 809.

Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.

R. Muir, Contribution to the physiology and pathology of the blood. Journal of Anat. and Physiol., Bd. 25, S. 475. 1891.

H. F. Müller, Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie (zusammenfassendes Referat). Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie, Bd. 5, Nr. 13 u. 14.

H. F. Müller, Zur Leukaemie-Frage. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
— Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51.
— Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1893, Bd. 4.
— und Rieder, Über Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zelle im circulierenden Blut des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
— Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896, S. 929.
E. Neumann, Über Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1881, Bd. 3.
— Farblose Blut- und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41.
E. Neumann, Ein neuer Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv d. Heilkunde 1872, Bd. 13.
Neusser, Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 39.
— Klinisch-haematologische Mitteilungen (Pemphigus). Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3 u. 4.
v. Noorden, Untersuchungen über schwere Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 16.
— Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 20.
Nothnagel, Lymphadenia ossium. Internat. klin. Rundschau 1891 (citiert nach Epstein).
Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895. (Reichhaltige Literaturangaben.)
— Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Archiv f. patholog. Anatomie, Bd. 145.
Pée, Untersuchungen über Leucocytose. Inaugural-Dissertation. Berlin 1890.
Peiper, Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 48.
Perles, Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.
Th. Pfeiffer, Über die Bleibtreu'sche Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut und die Anwendbarkeit derselben auf das Blut gesunder und kranker (insbesondere fiebernder) Menschen. Centralbl. f. innere Medicin 1895, Nr. 4.
Prowazek, Vitalfärbungen mit Neutralrot an Protozoën. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog. 1897.
Prus, Eine neue Form der Zellentartung. Secretorische fuchsinophile Degeneration. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1895, Bd. 6.
Przesmycki, Über die intravitale Färbung des Kernes und des Protoplasmas. Biolog. Centralbl., Bd. 17, Nr. 9 u. 10. (Ausführliche Literatur über Körnchenfärbung.)
Pugliese, Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. Fortschr. d. Medicin 1897, Bd. 15, Nr. 19.
Quincke, Weitere Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 20.
— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 23.
— Über Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 129.
Rabl, Über eine elective Färbung der Blutplättchen in Trockenpräparaten. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 46.

Rählmann, Über einige Beziehungen der Netzhautcirculation zu allgemeinen Störungen des Blutkreislaufes. Virchow's Archiv, Bd. 102.
Reinbach, Über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Langenbeck's Archiv 1893, Bd. 46.
Reinert, Die Zählung der roten Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchow's Archiv 1897, Bd. 150.
Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.
— Beiträge zur Kenntnis der Leucocytose. (Literatur!) Leipzig 1892.
Riegner, Über einen Fall von Exstirpation der traumatisch zerrissenen Milz. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 8.
Rindfleisch, Über Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1880, 17, S. 1.
— Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anaemie. Virchow's Archiv 1890, Bd. 121, S. 176.
v. Roietzky, Contributions à l'étude de la fonction hematopoiétique de moëlle osseuse. Arch. des scienc. biol. Petersburg 1877, T. V.
Sadler, Klinische Untersuchungen über die Zahl der corpusculären Elemente und den Haemoglobingehalt des Blutes (citiert nach Türk). Fortschritte d. Medicin 1892.
Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.
— und Rosenquist, Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit (vorläuf. Mittheil.). Congress f. innere Medicin 1896, Nr. 22.
Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Haemoglobins bei neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilkunde 1890, Bd. 11.
Schimmelbusch, Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1885, Bd. 101.
Schmaltz, Die Untersuchung des specifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1891, Bd. 47.
— Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. Leipzig 1896.
A. Schmidt, Demonstration mikroskopischer Präparate zur Pathologie des Asthma. Congress f. innere Medicin.
Max Schultze, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1865, Bd. 1.
O. Schultze, Die vitale Methylenblaureaction der Zellgranula. Anatom. Anzeiger 1887.
Schumburg und N. Zuntz, Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. Pflüger's Archiv 1896, Bd. 63.
Seige, Über einen Fall von Ankylostomiasis. Inaugural-Dissertation. Berlin 1892.
Spilling, s. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen.
Stiénon, Récherches sur la leucocytose dans la Pneumonie aigue. Bruxelles 1895.
— De la leucocytose dans les maladies infectieuses. Bruxelles 1896.
Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmung bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 45.
Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 43.
Tarchanoff, J. R., Die Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen. Pflüger's Archiv, Bd. 23 u. 24.
Teichmann, Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Inaugural-Dissertation. Breslau 1891.
Thoma und Lyon, Über die Methode der Blutzählung. Virchow's Archiv, Bd. 84.
Troje, Über Leukaemie und Pseudoleukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 12.

Tschistowitsch, Sur la quantité des leucocytes du sang dans les pneumonies fibrineuses à issue mortelle. Referat: Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1894, Nr. 39.

Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.

Unger, Das Colostrum. Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898.

Unna, Über mucinartige Bestandteile der Neurofibrome und des Centralnervensystems. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1894, Bd. 18.

Uskoff's und seiner Schüler Arbeiten s. besonders Archiv des sciences biolog. St. Petersburg.

Uthemann, Zur Lehre von der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1888.

Viault, Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez des habitants des hauts-plateaux de l'Amérique du Sud. Compt.-rend. de l'Acad. des scienc., 111, S. 917.

Virchow, Weisses Blut (Leukaemie). Virchow's Archiv, Bd. 1.

— Cellular-Pathologie. 4. Aufl. Berlin 1871.

Waldstein, Beobachtungen an Leucocyten u. s. w. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17.

Weiss, Haematologische Untersuchung. Wien 1896.

— Über den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Haemoglobinbildung. Zeitschr. f. phys. Chemie 1896/97, Bd. 22.

H. Wendelstadt und L. Bleibtreu, Beitrag zur Kenntnis der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 25.

— — Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens im Pferde- und Schweineblut. Pflüger's Archiv, Bd. 52.

Westphal, Über Mastzellen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880 (cfr. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen etc.).

Winternitz, Weitere Untersuchungen über Veränderungen des Blutes unter thermischen Einwirkungen. Wiener klin. Wochenschr. 1893, Nr. 47.

F. Wolff und Köppe, Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1893, Nr. 11.

Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. British Med. Journ. 1894, 14. July.

Zangemeister, Ein Apparat für colorimetrische Messungen. Zeitschr. f. Biologie 1896, Bd. 23.

J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 23. (Literatur!)

— Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomum duodenale bei den Bergleuten. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 24.

C. Zenoni, Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im circulierenden Blut. Virchow's Archiv 1895, Bd. 139.

G. Zesas, Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderung bei entmilzten Menschen und Tieren. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 28.

SPECIELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

herausgegeben von

HOFRATH PROF. DR. HERMANN NOTHNAGEL

unter Mitwirkung von

Geh. San.-R. Dr. **E. Aufrecht** in Magdeburg, Prof. Dr. **V. Babes** in Bukarest, Prof. Dr. **A. Baginsky** in Berlin, Prof. Dr. **M. Bernhardt** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **O. Binswanger** in Jena, Dr. **F. Blumenthal** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **R. Chrobak** in Wien, Prof. Dr. **G. Cornet** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Curschmann** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **P. Ehrlich** in Frankfurt a. M., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **C. A. Ewald** in Berlin, Dr. **E. Flatau** in Warschau, Prof. Dr. **L. v. Frankl-Hochwart** in Wien, Doc. Dr. **S. Freud** in Wien, Reg.-R. Prof. Dr. **A. v. Frisch** in Wien, Med.-R. Prof. Dr. **P. Fürbringer** in Berlin, Doc. Dr. **D. Gerhardt** in Strassburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **K. Gerhardt** in Berlin, Prof. Dr. **Goldscheider** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. Hitzig** in Halle a. d. S., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. A. Hoffmann** in Leipzig, Prof. Dr. **A. Högyes** in Budapest, Prof. Dr. **G. Hoppe-Seyler** in Kiel, Prof. Dr. **R. v. Jaksch** in Prag, Prof. Dr. **A. Jarisch** in Graz, Prof. Dr. **H. Immermann** in Basel, Prof. Dr. **Th. v. Jürgensen** in Tübingen, Dr. **Kartulis** in Alexandrien, Prof. Dr. **Th. Kocher** in Bern, Prof. Dr. **F. v. Korányi** in Budapest, Hofr. Prof. Dr. **R. v. Krafft-Ebing** in Wien, Prof. Dr. **F. Kraus** in Graz, Prof. Dr. **L. Krehl** in Jena, Dr. **A. Lazarus** in Charlottenburg, Geh. San.-R. Prof. Dr. **O. Leichtenstern** in Köln, Prof. Dr. **H. Lenhartz** in Hamburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. v. Leyden** in Berlin, Prof. Dr. **K. v. Liebermeister** in Tübingen, Prof. Dr. **M. Litten** in Berlin, Doc. Dr. **H. Lorenz** in Wien, Doc. Dr. **J. Mannaberg** in Wien, Prof. Dr. **O. Minkowski** in Strassburg, Dr. **P. J. Möbius** in Leipzig, Prof. Dr. **C. v. Monakow** in Zürich, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Mosler** in Greifswald, Doc. Dr. **H. F. Müller** in Wien (†), Prof. Dr. **B. Naunyn** in Strassburg, Hofr. Prof. Dr. **I. Neumann** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **E. Neusser** in Wien, Prof. Dr. **K. v. Noorden** in Frankfurt a. M., Hofr. Prof. Dr. **H. Nothnagel** in Wien, Prof. Dr. **H. Oppenheim** in Berlin, Reg.-R. Prof. Dr. **L. Oser** in Wien, Prof. Dr. **E. Peiper** in Greifswald, Dr. **R. Pöch** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **A. Přibram** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Quincke** in Kiel, Prof. Dr. **E. Remak** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Riegel** in Giessen, Prof. Dr. **O. Rosenbach** in Berlin, Prof. Dr. **A. v. Rosthorn** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Schmidt-Rimpler** in Göttingen, Hofr. Prof. Dr. **L. v. Schrötter** in Wien, Prof. Dr. **F. Schultze** in Bonn, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Senator** in Berlin, Prof. **Azévedo Sodré** in Rio Janeiro, Doc. Dr. **M. Sternberg** in Wien, Prof. Dr. **G. Sticker** in Giessen, Prof. Dr. **K. Stoerk** in Wien (†), Prof. Dr. **H. Vierordt** in Tübingen, Prof. Dr. **O. Vierordt** in Heidelberg, Prof. Dr. **R. Wollenberg** in Hamburg, Doc. Dr. **O. Zuckerkandl** in Wien.

VIII. BAND,
I. THEIL, II. HEFT.

DIE ANAEMIE.

Von

PROF. DR. P. EHRLICH
GEH. MED.-RATH IN FRANKFURT A. M.

und

DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

II. ABTHEILUNG: KLINIK DER ANAEMIEEN.

WIEN 1900.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

DIE ANAEMIE.

II. ABTHEILUNG.

KLINIK DER ANAEMIEEN.

VON

DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

MIT 2 TAFELN IN FARBENDRUCK UND 3 CURVEN.

WIEN 1900.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.

RC 641
An3

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

Seite

Vorbemerkung 1

I. Die einfache Anaemie.

A. Die acute posthaemorrhagische Anaemie 7

a) Entstehung 7
Verblutungstod 9

b) Symptomatologie 10
1. Veränderungen des Blutes 10
Blutmenge 10
Hydraemie 11
Zahl der roten Blutkörperchen und Haemoglobingehalt 11
Beziehungen zwischen diesen beiden Werten 13
Morphologie 14
Posthaemorrhagische Hyperleucocytose 16
Gerinnungsfähigkeit 16
Veränderungen des Knochenmarkes 16
2. Veränderungen des Allgemeinzustandes und einzelner Organe 17
Haut und Schleimhäute 17
Harn 17
Oxydation und Eiweisszerfall 18
Verfettungen 19
Haemorrhagieen 19
Kreislauf 20
Verdauungsorgane 21
Nervensystem 21
Auge 22

c) Diagnose 23

d) Prognose 24
Abhängigkeit von der Grösse des Blutverlustes 24
Dauer der Wiederherstellung 25

e) Therapie 26
1. Blutstillung 26
2. Allgemeine Behandlung 28
3. Autotransfusion; Transfusion; Infusion 28
4. Diätetische Behandlung 33
5. Medicamentöse Behandlung. Die Eisentherapie 35

Seite

B. **Die einfache chronische Anaemie** 40

a) Entstehung 41

α) subacute und chronische posthaemorrhagische Anaemie . . 41

β) Anaemie durch ungünstige hygienische Verhältnisse, unzureichende Ernährung 44

Lichtmangel 49

Verdorbene Luft 50

γ) Anaemie als Begleiterscheinung und Folge anderer Krankheiten 51

Eiterungen 52

Spermatorrhoë, Lactorrhoë, Albuminurie 53

Fieber 54

Krankheiten der Verdauungsorgane 57

Syphilis 58

Malaria 59

Tumoren 59

Helminthiasis 61

Ankylostomiasis 63

δ) Anaemie als Folge von Vergiftungen 65

b) Symptomatologie 66

1. Veränderungen des Blutes 66

Blutmenge 66

Färbekraft 67

Zahl der roten Blutkörperchen 68

Verhältnis zwischen Haemoglobinbestand und Blutkörperchenzahl . . 68

Specifisches Gewicht und Trockensubstanz 69

Verhalten des Blutserums 70

Blutasche 71

Osmotischer Druck und Gefrierpunktserniedrigung 71

Gerinnbarkeit 72

Alkalescenzgrad 73

Morphologie 74

Rote Blutkörperchen 74

Weisse Blutkörperchen 76

Blutplättchen 77

2. Allgemeinzustand und einzelne Organe 77

Muskelschwäche 78

Oedeme 79

Haemorrhagieen 79

Stoffwechsel 79

Verdauungsorgane 79

Appetit 80

Cardialgie 80

Salzsäuresecretion 80

Resorption 81

Motorische Darmfunctionen 81

Sonstige Veränderungen 81

Knochenmark 82

Seite

c) Diagnose 82

d) Therapie 83

II. Die progressive perniciöse Anaemie.

a) Abgrenzung des Stoffes 87

b) Vorkommen, Ursachen und Entstehung 92

Häufigkeit 92

Oertliche Verschiedenheiten 92

Verhalten der Geschlechter 93

Lebensalter 93

Erblichkeit und Constitution 94

Lebensverhältnisse 94

Die Bothriocephalus-Anaemie 94

Die progressive perniciöse Anaemie als Folge von Schwangerschaft und Geburt 99

Die progressive perniciöse Anaemie auf dem Boden der einfachen Anaemie 101

Bedeutung der Syphilis 102

Einfluss der Erkrankungen des Intestinaltractus 103

Atrophische Processe in den Magendarmwandungen 104

Tumoren 104

Magencarcinom und progressive perniciöse Anaemie 104

Erkrankungen des Knochenmarkes 106

Kryptogenetische perniciöse Anaemie 107

c) Symptomatologie 108

1. Veränderungen des Blutes 108

Blutmenge 109

Haemoglobingehalt und Zahl der roten Blutkörperchen 109

Megalocyten 111

Megaloblasten 112

Normoblasten 113

Punktierte Erythrocyten 114

Microcyten 116

Polychromatophile Degeneration 116

Geldrollenbildung 116

Leucocyten; Procentgehalt der einzelnen Formen 117

Morphologische Veränderungen der Leucocyten 120

Specifisches Gewicht des Gesamtblutes 120

Trockensubstanz und Eiweissgehalt 120

Das Serum 121

Gerinnungsfähigkeit des Blutes 122

Blutplättchen 122

2. Allgemeinzustand und einzelne Organe 122

Subjective Beschwerden 122

Haut 123

Ernährungszustand 124

Oxydationsprocesse und Eiweisszersetzung 124

Seite

Harn . . . 125
Körpertemperatur . . . 126
Circulationsorgane . . . 129
Respirationsorgane . . . 131
Verdauungsorgane . . . 131
Mund, Zunge . . . 131
Erbrechen . . . 132
Magensaft; Achylia gastrica . . . 132
Darm . . . 133
Faeces . . . 133
Resorption . . . 133
Milz, Leber, Lymphdrüsen . . . 133
Sexualorgane . . . 134
Nervensystem . . . 134
Psychisches Verhalten . . . 134
Cerebrale somatische Störungen . . . 135
Spinale Symptome . . . 136
Beziehungen zwischen der progressiven perniciösen Anaemie und den Veränderungen von Seiten des Centralnervensystems . . . 137
Auge . . . 139
Gehör, Geruch . . . 140

d) Pathologische Anatomie . . . 141

Haemorrhagieen . . . 141
Siderosis der Organe . . . 141
Musculatur . . . 142
Herz . . . 143
Kleine Arterien und Capillaren . . . 144
Nieren . . . 144
Respirationsorgane . . . 145
Verdauungsorgane . . . 145
Atrophia gastrointestinalis . . . 146
Beziehungen zwischen der progressiven perniciösen Anaemie und der Atrophia gastrointestinalis . . . 149
Mesenterialdrüsen, Leber, Milz . . . 150
Nervensystem . . . 151
Gehirn . . . 151
Rückenmark . . . 152
Peripherische Nerven . . . 153
Auge . . . 153
Ohr . . . 153
Skelett . . . 154
Das Knochenmark . . . 154
Lymphoide Umwandlung des Fettmarkes der grossen Röhrenknochen 155
α) von normoblastischem Charakter . . . 155
β) von megaloblastischem Charakter . . . 156
Ausbleiben der lymphoiden Umwandlung „Knochenmarkaplasie“ . . . 158

e) Verlauf und Dauer; Ausgang und Prognose . . . 159

Remissionen der Krankheit . . . 160
Allgemeiner Status und Verhalten des Blutes während der Remissionen 162

Seite
Gesamtdauer der Krankheit 164
Prognose 165
Heilung der Bothriocephalus-Anaemie 167

f) Complicationen 168

g) Diagnose 169
Bedeutung der morphologischen Blutuntersuchung für die Diagnose . 170
Durchmesser der Blutscheiben 170
Megaloblasten 171
Normoblasten 172
Die Leucocyten 172
Untersuchung der Faeces 173
Differentialdiagnose 174

h) Therapie 175
1. Causale Behandlung 175
Wurmabtreibung 175
Darmdesinfection 176
Organtherapie 177
2. Behandlung mit Bluttransfusion 178
Erfolge 178
Indicationen 179
3. Medicamentöse Behandlung 180
Die Arsentherapie 180
Eisen, Phosphor, Chinin 183
Sauerstoffinhalation 184
4. Diätetische und physikalische Behandlung 184
Klimawechsel 184
Ernährung 185

i) Das Wesen der progressiven perniciösen Anaemie 186

Literaturverzeichnis 190
Erklärung der Tafeln 201

Vorbemerkung.

Um über das Zustandekommen der Anaemie allgemein giltige Anschauungen zu gewinnen, greifen wir auf ihre in der Einführung gegebene Definition als „quantitative oder qualitative Verringerung des Blutgehaltes“ zurück.

Bei einer nicht geringen physiologischen Labilität besitzt das Blut eine ausserordentliche Fähigkeit, sich in seinem Bestande zu erhalten. Es gleicht nicht nur die feinsten, unseren Sinnen nicht zugänglichen Änderungen seiner Zusammensetzung aus, die es fortwährend in seinen unendlichen Wechselbeziehungen zu allen Organen erfährt, sondern es leistet auch manchen Einflüssen gröbster Art, wie sie beispielsweise im Experiment ausgeübt werden, erstaunlichen Widerstand. Fremdkörper, z. B. kleinste Farbstoffteilchen, Bacterien u. a., werden fast ebenso schnell aus der Bahn geworfen, als sie eingeführt werden konnten; auch chemisch fremde Substanzen oder auch abnorme Mengen normaler Bestandteile werden fast stets, dem Blute einverleibt, so schnell wieder ausgeschieden, dass schon nach wenigen Umläufen keine Spur des geschehenen Eingriffes mehr vorhanden ist.

Ebenso wie diesen experimentellen Eingriffen gegenüber bewahrt das Blut seinen normalen Zustand auch bei zahlreichen Schädigungen, die entweder den Organismus im allgemeinen oder das Blutgewebe selbst treffen. Schwere Erkrankungen lebenswichtiger Organe können ihren regelmässigen Verlauf nehmen, ohne im Blute irgendwelche erkennbare Veränderungen zu setzen. Der Körper kann ferner häufiger sich wiederholende geringe Blutverluste erfahren, ohne dass auch nur vorübergehend ein pathologischer Blutbefund zu Tage tritt.

Diese Widerstandsfähigkeit hat naturgemäss ihre Grenzen, sowohl in Bezug auf die Art als die Dauer und den Grad der widrigen Einwirkungen, und in letzter Reihe wird für die Sicherung des normalen Blutbestandes die Stetigkeit des Verhältnisses von Blutbildung zum Blutverbrauch massgebend sein. Eine Verminderung oder Verschlechterung der Blutbildung ohne eine entsprechende Einschränkung des Blutverbrauches

muss ebenso eine Unterbilanz hervorrufen als ein gesteigerter Verbrauch ohne schritthaltende Erhöhung der Blutneubildung. Demnach werden alle Umstände, welche mittelbar oder unmittelbar auf den einen dieser Factoren: Blutverbrauch und Blutersatz, im ungünstigen Sinne wirken, geeignet sein, den Blutgehalt geringer zu machen, d. h. anaemische Zustände hervorzurufen.

Die Blutneubildung, der physiologische Ersatz des in seinen Functionen verbrauchten Blutes, ist in ihrem Wesen und in ihrer Abhängigkeit von äusseren Einflüssen noch sehr in Dunkel gehüllt. Immerhin sind wir berechtigt, a priori zu sagen: Eine normale Blutbildung ist nur möglich, 1. wenn die blutbildenden Organe, im wesentlichen also das Knochenmark, gesund sind; 2. wenn das ihnen zur Verarbeitung dienende Material quantitativ und qualitativ zureichend ist.

Wir werden also Blutanomalien finden, wenn Erkrankungen im haematopoëtischen System vorliegen, oder wenn, z. B. infolge von Inanition, das Material zur Bildung neuen Blutes sich vermindert oder verschlechtert („hypoplastische Form der Anaemie", Immermann).

Gesteigerte Consumption von Blut findet direct bei Blutungen statt; indirect wird dieselbe namentlich herbeigeführt durch eine Steigerung der physiologischen Abnutzung des Blutgewebes, ferner durch pathologische Vorgänge, namentlich durch abnorme Ausscheidungen eiweisshaltigen Materials, z. B. bei Eiterungen, Albuminurie u. a. m. („consumptive Form der Anaemie", Immermann).

Es ist jedoch klar, dass diese theoretische Trennung im concreten Falle zumeist nicht aufrecht zu erhalten ist, da Blutverbrauch und Blutersatz sich gegenseitig aufs Innigste beeinflussen. In den meisten anaemischen Zuständen werden wir demnach Störungen beider Functionen miteinander sich verbinden sehen („complexe Anaemie", Immermann).

So wertvoll dieses Einteilungsprincip für die allgemeine Pathologie ist, so ist es zu einer übersichtlichen Gruppierung in der speciellen Lehre von den anaemischen Zuständen nicht verwendbar. Die grosse Häufigkeit und Vielgestaltigkeit der Anaemien machen die Aufgabe, ein System derselben aufzustellen, zu einer recht schwierigen, zumal auch gerade in mehreren hierfür sehr wesentlichen Punkten unsere Kenntnisse noch lückenhaft sind. Sehen wir doch auch in den zahlreichen neueren Lehr- und Handbüchern über Anaemie kaum zwei, die in der Abgrenzung der einzelnen Krankheitsformen übereinstimmen. Es ist vor allem noch nicht möglich, auf Grund unseres bisherigen Wissens dem Bedürfnisse einer aetiologischen Einteilung nachzukommen, ohne dass man Zusammengehöriges auseinanderreisst und wiederum ganz verschiedene Dinge in einen Rahmen unnatürlich zwingt.

Die am häufigsten geübte Einteilung ist folgende: *a)* primäre oder idiopathische, *b)* secundäre oder symptomatische Anaemien. Diese Einteilung setzt in die erste Rubrik neben die Chlorose die progressive perniciöse Anaemie, alle anderen Zustände in die zweite. Dabei muss aber z. B. die wichtige Form der Bothriocephalus-Anaemie ganz ausfallen, die nach diesem Teilungsprincip zu den secundären, nach ihren wesentlichen Merkmalen aber zur sogenannten perniciösen Anaemie gezählt werden müsste. Ist es doch ferner keinem Pathologen zweifelhaft, dass die „perniciöse Anaemie" aetiologisch nur noch dadurch eine Sonderstellung einnimmt, dass ihre Ursachen uns unbekannt sind. Ob sie schliesslich unmittelbar auf Blutparasiten, Darmschmarotzer oder auf rein toxische Einflüsse zurückgeführt werden wird, ihre Bezeichnung als „primäre idiopathische" Anaemie wird wohl zuletzt für alle Fälle unhaltbar sein (vgl. Teil I, S. 44).

Wir müssen uns also vorläufig noch bescheiden und unter Verzicht auf eine Trennung nach Ursachen die verschiedenen Formen der Anaemie lediglich nach ihren Besonderheiten in der Abweichung von der normalen Anatomie und Physiologie des Blutes auseinanderhalten. Daraus ergiebt sich, wie die folgende Darstellung rechtfertigen wird, nachstehende Gruppierung:

I. Einfache Anaemie:

A. die acute posthaemorrhagische Anaemie;
B. die einfache chronische Anaemie;
C. die Chlorose.*)

II. Progressive, perniciöse Anaemie.

*) Die Sonderstellung, welche die Chlorose unter den anaemischen Zuständen einnimmt, geht aus dem ihr gewidmeten Teile dieses Bandes von v. Noorden hervor.

I.

DIE EINFACHE ANAEMIE.

A. Die acute posthaemorrhagische Anaemie.

Die acute posthaemorrhagische Anaemie eignet sich sehr gut dazu, den Ausgangspunkt einer Darstellung der anaemischen Zustände zu bilden. Einmal ist die Art ihrer Entstehung die durchsichtigste, ferner sehen wir bei ihr die wichtigsten Veränderungen des Blutes, sowie Erkrankungen anderer Organe eintreten, die wir als anaemische Reaction des Organismus auch bei den chronischen Zuständen beobachten können, und schliesslich bietet sie so günstig wie keine andere Form der Anaemie Gelegenheit, die auftauchenden Fragen durch exacte Experimente sowohl bei Tieren, als auch häufig bei Menschen (z. B. gelegentlich eines Aderlasses) zu beantworten.

Unter die acute posthaemorrhagische Anaemie rechnen wir alle Zustandsänderungen, die durch Blutverlust in einer relativ kurzen Zeit, von einigen Minuten bis zu mehreren Tagen, erzeugt werden.

a) Die Entstehung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie.

Eine völlig uncomplicierte Form der acuten Anaemie liegt vor, wenn ein gesundes Individuum durch ein Trauma einen Blutverlust erleidet, der sich nach aussen ergiesst. Gewisse Abweichungen im Verlauf, im Ausgang, der Diagnose und der Therapie kommen zu stande, wenn die Blutung nach innen, in eine Körperhöhle hinein, stattfindet; vor allem aber, wenn das Individuum schon vor dem Blutverlust in einem abnormen oder pathologischen Zustande sich befand. Jedoch sind alle diese Abweichungen zu gering, als dass sie zu einer Sonderung der acuten Anaemie in Unterabteilungen veranlassen können. Es wird vielmehr genügen, hie und da auf die entstehenden Differenzen aufmerksam zu machen.

Verletzungen grösserer Gefässe, die einen schweren Blutverlust herbeiführen, kommen durch Unfälle aller Art, sowie bei Operationen zu stande. Von den ersteren sind, in Rücksicht auf manche diagnostische Schwierigkeit, besonders diejenigen hervorzuheben, die nicht durch eine Perforation des Integumentes compliciert sind, z. B. Abreissung grösserer Stämme in den Extremitäten, Rupturen und Gefässabreissungen an den grösseren Bauchorganen, namentlich Leber, Milz, Nieren.

Diejenigen abnormen, beziehungsweise pathologischen Zustände des Organismus, bei denen häufig schwere spontane Blutungen vorkommen, sind: 1. Abort und Puerperium; 2. Tubengravidität, durch Bersten der Tube; 3. Uterustumoren; 4. Ulcus ventriculi, duodeni; 5. Typhus abdominalis; 6. Carcinoma ventriculi, intestini, hepatis; 7. Haemoptoe bei Tuberculosis pulmonum; 8. Haemoptoe bei Erkrankungen der Circulationsorgane, namentlich Aneurysmen; 9. Varicen der Venen an den unteren Extremitäten, seltener an anderen Stellen, z. B. Ösophagus, Haemorrhoiden; 10. Epistaxis; 11. Pancreatitis haemorrhagica; 12. alle in das Gebiet der haemorrhagischen Diathese gehörenden Constitutionsanomalien.*)

Von der Ursache der Blutung hängt in erster Reihe die Grösse des Blutverlustes und die Ausbildung seiner Folgezustände ab.

Kleinere Blutverluste, wie sie z. B. durch Nasenbluten, die normale Menstruation, kleine Wundverletzungen gesetzt werden, rufen keine klinisch nachweisbare Veränderung in der Blutzusammensetzung hervor. Dagegen können hierbei durch psychische Einflüsse starke Anomalien der Blutverteilung entstehen, die eine locale Anaemie der Haut und des Gehirns, also grosse Blässe und Ohnmachten zur Folge haben und eine wirkliche allgemeine Anaemie vortäuschen können. Die kurze Dauer dieser Erscheinung sichert jedoch vor einer Fehldiagnose.

Namentlich durch Versuche über den Aderlass ist es aber bekannt, dass schon das Ausfliessen einer ziemlich geringen Menge Blutes (50 bis 70 cm^3) die Qualität des gesunden Blutes verschlechtert (s. unten), also im strengen Sinne des Wortes eine Anaemie hervorruft. Je grösser der Blutverlust, in desto höherem Grade natürlich und desto mannigfaltiger treten die weiterhin zu schildernden Veränderungen ein. Auf die Ausbildung derselben ist ferner die Schnelligkeit, mit der der Blutverlust abläuft, von einigem Einfluss. Denn es ist schon von vorneherein einzusehen, dass gewisse Veränderungen, besonders die der Circulation, zum Teil sich anders gestalten müssen, je nachdem die gleiche Menge Blutes innerhalb mehrerer Minuten oder mehrerer Tage die Blutbahn verlässt.

Grössere peracute Blutverluste sind von einer Reihe allgemeiner und localisierter Störungen des Organismus begleitet, die in Folgendem kurz gezeichnet sein mögen.

Das stets zuerst auftretende Symptom ist das einer starken Blässe der Haut, der Lippen und der Conjunctiven, die häufig von vorneherein ihren höchsten Grad erreicht. Entsprechend dem blassen Aussehen fühlt sich der Körper, namentlich die Extremitäten, kühl an. Bei wenig wider-

*) Über die Entstehung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie durch Zerstörung der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn wird in dem besonderen Capitel der Haemoglobinaemie berichtet werden.

standsfähigen Personen ist auch dieses erste Stadium von psychischen Alterationen (s. oben) begleitet, die schon für sich Schwindelgefühle, Ohnmachten, grosse subjective Schwäche hervorrufen. Aber auch bei unerschrockenen Individuen oder solchen, die die Blutung gar nicht bemerken (z. B. im Gefecht), ist das nächst der Blässe auftretende Symptom eine unüberwindliche Schwäche, die den Patienten der Herrschaft über die Muskeln beraubt und ihn zu einer völlig passiven Körperlage zwingt. Die allgemeine Schwäche äussert sich dann weiter in Tremor bei willkürlichen Bewegungen, Schwäche der Stimme. Wird der Blutverlust immer grösser, so treten Flimmern vor den Augen, Rauschen in den Ohren, Geruchshallucinationen, Angstgefühle auf. Ein kalter Schweiss wird reichlich abgesondert, die Urinsecretion ist vermehrt. Der Puls ist von wechselnder Frequenz und Spannung, das Herz palpitiert lebhaft. Bei fortschreitender Blutung sinkt die Herzkraft, die Herztöne werden leiser, auch unrein, der Puls kleiner und minder häufig, leicht unterdrückbar. Nun kommt die locale Anaemie der lebenswichtigen Organe zum Ausdruck: Singultus, Brechreiz und Erbrechen zeigen die Hirnanaemie an; ebenso Ohnmachten, die, erst von kurzer Dauer und mit wachem Zustande abwechselnd, dann tiefer werden und nur noch einer Art Halbschlummer, während dessen es zu Aphasie, Paraphasien, Delirien aller Art kommt, vorübergehend weichen.

Die mangelhafte Durchströmung der Lungen mit Blut giebt sich durch starke Dyspnoe kund. Der Puls wird klein und weich, allmählich gar nicht mehr fühlbar.

In der weiteren Entwicklung kommt es zu terminalen Symptomen, die auf die Austrocknung des Organismus zu beziehen sind. Der Schweiss verliert sich, die Haut wird schlaff und trocken, die Augen glanzlos, die Stimme klanglos. Fibrilläre Muskelzuckungen, Convulsionen einzelner Muskelgruppen, einzelner Extremitäten, schliesslich allgemeine Krämpfe treten auf. Ist in diesem Stadium der Puls noch fühlbar, so ist er aussetzend und von geringer Frequenz. Die Atmung vollzieht sich in seteneren, meist auch nur oberflächlichen Zügen. Der Körper fühlt sich völlig kalt an, das Thermometer zeigt auch in den Körperhöhlen weniger als 32°. Die Blässe der Haut schlägt in ein fahles Gelb um. Der Exitus tritt ein.

In jedem Stadium kann natürlich die Blutung zum Stehen kommen, sei es spontan, sei es durch Kunsthülfe. Von der Menge des verloren gegangenen Blutes ist dann der weitere Verlauf, die Möglichkeit und die Dauer der Heilung der entstandenen Blutarmut abhängig. Es giebt aber eine Grenze, über welche hinaus der Blutverlust auch dann noch mittelbar tödlich wirkt, wenn die Blutung noch vor Erreichung des unmittelbar tödlichen Grades gestillt werden konnte. Wenn auch die diesbezüglichen Angaben naturgemäss immer nur approximativ sein können, so

kann man doch so viel mit Sicherheit sagen, dass ein Erwachsener, der in einem einmaligen Blutverlust mehr als die Hälfte seines Gesamtblutes verliert, denselben nicht überlebt (Panum). Die Resultate der in dieser Beziehung sehr zahlreichen Tierversuche (s. später) (Feis, Maydl) können auf den Menschen nicht ohne weiteres angewendet werden, weil schon die verschiedenen Tierspecies sich äusserst verschieden in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber den Blutungen verhalten. Nach allgemeinen Erfahrungen kann man sogar annehmen, dass der Mensch einen grösseren procentualen Verlust seiner Blutmasse erträgt als die meisten Versuchstiere.

Gelingt es aber, die Blutung zum Stillstande zu bringen, bevor sie die kritische, tödlich wirkende Höhe erreicht hat, so befindet sich der Kranke in den nächstfolgenden Tagen noch immer in grosser Lebensgefahr. Beherrscht wird dann das Krankheitsbild von der grossen allgemeinen Schwäche, die selbst die leichtesten activen Bewegungen unmöglich machen kann. Die Functionen fast aller Organe liegen darnieder, und in den meisten Systemen finden wir eingreifende Veränderungen, die einer gesonderten, genaueren Besprechung bedürfen.

b) Symptomatologie.

I. Die Veränderungen des Blutes und des Knochenmarkes.

In erster Reihe beanspruchen die Veränderungen, welche **das Blut** selbst infolge der starken Einbusse in seiner Masse erlitten hat, unser Interesse.

Wie bereits oben erwähnt, ist schon nach einer mässigen Blutentziehung, z. B. 50—100 cm^3, eine sofortige Zunahme des Wassergehaltes im Gesamtblute von allen Forschern übereinstimmend festgestellt. Daraus folgt schon, dass es bei geringen Blutverlusten zu einer Verminderung der Flüssigkeitsmenge im Gefässsystem, zu einer reinen Oligaemie, nicht kommt. Da mit einer genauen Methode derartige Bestimmungen noch nicht gemacht sind, lässt sich auch nicht mit genügender Sicherheit angeben, ob selbst nach reichlichen Blutverlusten die Blutmenge für einen erheblichen Zeitraum vermindert ist. Bei stürmischen, unmittelbar zum Tode führenden Blutungen tritt selbstverständlich eine hochgradige Herabsetzung der Blutmenge ein, da der Flüssigkeitsersatz aus den Geweben doch wesentlich mehr Zeit beansprucht als der Blutaustritt aus den Gefässen. Bei Obductionen derartiger Fälle findet man demnach auch eine äusserst geringe Füllung der Blutgefässe.

Bei leichteren und mittelschweren Blutverlusten wird aber die verloren gegangene Blutmenge so schnell durch Flüssigkeit aus den Chylus- und Lymphgefässen und den Gewebsspalten ersetzt, dass jedenfalls eine

etwaige Veränderung der Menge in gar keinem Verhältnisse zu der Höhe des Blutverlustes steht.

Dieser Ersatz der Flüssigkeitsmenge durch andere Gewebssäfte muss notwendigerweise zu ganz erheblichen qualitativen Veränderungen des Blutes führen. Im Vordergrunde derselben steht die Zunahme des Wassergehaltes des Gesamtblutes, die **Hydraemie.** Dieselbe ist durch die Methoden der Bestimmung des specifischen Gewichtes, Bestimmung der Trockensubstanz und der Volumprocente der roten Blutkörperchen nachweisbar, und zwar in um so höherem Grade, je mehr Blut aus der Bahn getreten ist. Nach Herz, v. Jaksch, Dunin betrifft die Zunahme an Wasser besonders die roten Blutkörperchen, während das Serum in seiner Zusammensetzung nicht so erheblich verändert ist. E. Grawitz und Hammerschlag beziehen die Hydraemie des Blutes gerade in posthaemorrhagischen Zuständen vorwiegend auf die Wasserzunahme des Serums.

Für die Wasseraufnahme seitens der roten Blutkörperchen sprechen die Untersuchungen von M. Herz, der gerade an Beispielen posthaemorrhagischer Anaemie den von ihm aufgestellten Typus der „acuten Schwellung" der Blutscheiben nachgewiesen hat.

So fand er in einem Falle von Haematemesis 7—10 Stunden nach der Blutung 900.000 rote Blutkörper (statt normal 4,500.000), die Volumprocente (mit dem Haematokrit bestimmt) 28% (statt normal 40—50%). Daraus berechnet Herz das mittlere Volumen der einzelnen Blutkörperchen, das normal 800—1000 [sc. $\frac{1}{10\,000\,000\,000}$ cm^3] beträgt, als auf 3069 angestiegen. Ungezwungen ist dies ausschliesslich so zu erklären, dass der zurückgebliebene Rest der Blutzellen durch Wasseraufnahme stark gequollen ist.

Bemerkenswert ist der weitere Verlauf dieses Falles. Nach neun Tagen fand sich bei demselben Patienten die Zahl der roten Blutkörperchen 1,040.000, ihr Gesamtvolumen 12%; daraus berechnet das mittlere Volumen der einzelnen Zelle 1053. Das bedeutet also immer noch eine Schwellung, wenn auch die Zahlen sich schon wieder viel mehr der Norm nähern.

Viel zahlreicher ist das Material, das über die Herabsetzung der **Blutkörperchenzahl** und des absoluten und relativen **Hb.-Wertes** vorliegt. Zwar können mathematische Proportionen zwischen der Verminderung dieser Qualitäten und der Höhe des Blutverlustes nicht erwartet werden, wie schon aus Vierordt's Tierversuchen hervorgeht, nach denen die Verminderung der Blutkörperchenzahl relativ geringer, je grösser der Blutverlust ist; aber diese Werte bieten doch den verhältnismässig schärfsten Ausdruck der eingetretenen Veränderungen.

Folgendes einfache Beispiel (F. A. Hoffmann) eines ziemlich reichlichen Aderlasses möge den Ausgangspunkt für unsere Erörterungen bilden:

Einem kräftigen Manne von 84·46 *kg* mit 5,219.000 roten Blutkörperchen im *mm*³ und 15·14 Hb. auf 100 *gr* Blut wurden 425 *gr* Blut entzogen. Nach einer halben Stunde war die Blutkörperchenzahl 4,762.000, Hb. 13·63; nach einem Tage 4,681.000 und 13·41. Wird das Blut als der dreizehnte Teil des Körpergewichtes berechnet, so sind 6% der Blutmasse entzogen worden. Die Verminderung der beiden Werte betrug aber schon nach einer halben Stunde circa 10%, um am nächsten Tage noch mehr herabzugehen. Dabei ist natürlich zu bedenken, dass die einzige exact zu messende Grösse der Blutverlust war, während die anderen Zahlen in mehr oder weniger grossen Fehlerbreiten schwanken.

Dass die beiden Werte Haemoglobin und Blutkörperchenzahl ihren niedrigsten Stand nicht unmittelbar nach der Blutung, sondern erst geraume Zeit später erreichen, ist eine vielfach bestätigte Beobachtung, und zwar schreitet die Abnahme um so längere Zeit fort und gelangt zu um so tieferen Werten, je grösser der Blutaustritt war. Das Wesen dieses Vorganges ist klar: Die Aufnahme von körperchen- und haemoglobinfreier Flüssigkeit aus den Geweben in die Blutbahn erfolgt allmählich, die Verdünnung des noch vorhandenen Blutes wird also auch lange nach der Blutung noch fortwährend erhöht, und damit sinken die relativen Zahlen noch mehr. Ferner erklärt sich die nachträgliche Verringerung der Blutkörperchenzahl nach Ehrlich dadurch, dass die gesetzte Hydraemie einen Teil der Erythrocyten, und zwar die empfindlichsten, zur schnellen Abnutzung bringt.

Vermöge der handlicheren und genaueren Methoden liessen sich durch Bestimmungen des Hb. und der Zahl der roten Blutkörperchen die unteren Grenzen feststellen, bis zu welchen diese Werte sinken können, ohne dass der Exitus eintritt. Vierordt gab nach seinen Tierversuchen noch an, dass der Tod schon bei Herabsinken der Blutkörperchenzahl auf 50% eintritt; aber sowohl an Tieren (Buntzen, Gürber), als besonders an Menschen sind viel niedrigere Zahlen und trotzdem Ausgang in Heilung beobachtet. Laache beschreibt mehrere Fälle, wo die Zahl der Blutkörperchen um mehr als 50% sank, darunter einen, dessen Zahl nur noch 32% des Normalen betrug. Béhier sah nach einer Metrorrhagie eine Herabsetzung bis auf 19% der Norm, und dennoch trat völlige Heilung ein. Wohl der niedrigste beobachtete Wert bei einer acuten Anaemie ist bei Hayem zu finden, der bei einer Frau innerhalb 6 Tagen zwei schwere puerperale Blutungen sah und dabei 15 Stunden nach der zweiten Blutung eine Herabsetzung der Blutkörperchenzahl auf etwa 11% der Norm. Die Frau genas dennoch.

Auch der weitere Verlauf der Wiederherstellung prägt sich am schärfsten durch die Zahlen des Haemoglobingehaltes und der roten Blutkörperchen aus. In der Regel erreichen dieselben 1—2 Tage nach der

Blutung ihren niedrigsten Stand, zuweilen etwas später, bis zum 7. Tage; Siegl und Maydl sahen das Minimum bei schweren Blutverlusten sogar erst zwischen dem 5. und 11. Tage sich ausbilden. Dabei erleiden die Zahlen des Haemoglobinwertes einen steileren und auch definitiv grösseren Abfall als die der roten Blutkörperchen. Desgleichen geht mit der Wiedererhöhung der Blutkörperchenzahl durchaus nicht die des Haemoglobin-

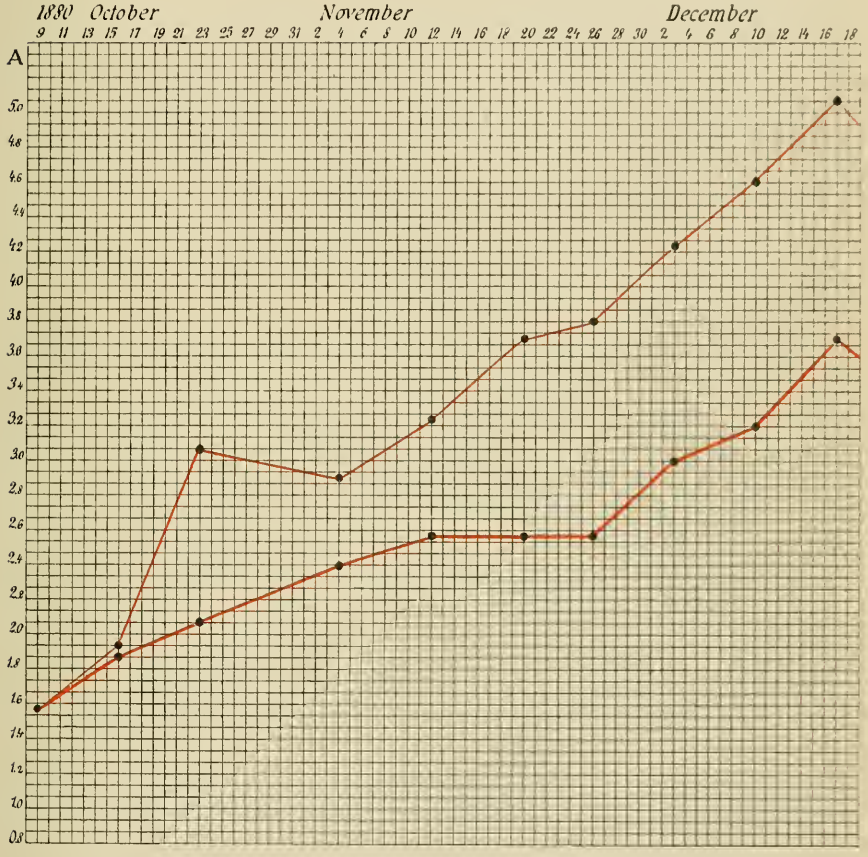


Fig. 1.

gehaltes parallel, sondern letztere bleibt beträchtlich hinter der ersteren zurück. Diese auffällige Erscheinung, für die wir ein Analogon schon bei der Besprechung des Einflusses der Höhenluft auf die Blutbildung gesehen haben (s. Teil I, S. 7), ist mit anderen Worten so auszudrücken, dass von den im Stadium der Restitution entstandenen Blutkörperchen jedes einzelne nicht den vollen Haemoglobinwert des normalen Blutkörperchens hat. Zum Teil kann dies seine Erklärung darin finden, dass eine grosse

Zahl der Blutkörperchen nicht die volle Grösse der normalen hat, dass sogar fast regelmässig viel kleinere Formen, bis zu Mikrocyten (s. unten) vorkommen. Völlig ausreichend ist diese Erklärung aber nicht, weil zuweilen die Mikrocytenbildung auch vermisst wird (Laache). Man muss dann mit diesem Autor annehmen, dass die von den blutbildenden Organen in die Bahn geworfenen Scheiben von vorneherein haemoglobinärmer sind als die normalen.

Laache hat diesen Vorgang in einer sehr instructiven Curve (s. Fig. 1) veranschaulicht. Dieselbe bezieht sich auf eine sehr schwere Anaemie, die bei einem vorher gesunden 16jährigen Mädchen durch eine complicierte Unterschenkelfractur herbeigeführt wurde. Die dünne Linie zeigt das allmähliche Anwachsen der Zahl der roten Blutkörperchen von 1·4 Millionen zur Norm innerhalb circa zweier Monate an; die dicke Linie zeigt den Wert dieser Blutkörperchen, ausgedrückt in Zahlen normaler Blutkörperchen. Es sind also z. B. am 16. December zwar 5·2 Millionen roter Blutkörperchen im mm^3 gefunden; dieselben sind jedoch so haemoglobinarm, dass sie in ihrem Gesamtwerte nur 3·6 Millionen normaler Blutscheiben entsprechen. Es bleibt also die Haemoglobinneubildung beträchtlich hinter der Erneuerung der Blutkörperchenanzahl zurück.

Auch **das morphologische Verhalten der Blutzellen** erfährt nach einer acuten Haemorrhagie beachtenswerte Veränderungen. Was zunächst die **Erythrocyten** anbelangt, so wird man wohl nach jedem stärkeren Blutverlust, wenn man das Blut häufig genug, täglich ein- bis zweimal, untersucht, Normoblasten auftreten sehen, und zwar in der Zeit vom zweiten oder dritten Tage ab bis zur Vollendung der Regeneration. Meist sind nicht allzuviel von ihnen in die Blutbahn geworfen, so dass sie bei nicht regelmässiger oder flüchtiger Untersuchung leicht übersehen werden. In mehreren Fällen, die aber im übrigen nicht als etwas Besonderes charakterisiert sind, treten jedoch Normoblasten in ungemein grosser Zahl auf, so dass in jedem Gesichtsfelde des Trockenpraeparates einer erscheint; in seltenen Fällen betragen sie sogar einen erheblichen Bruchteil sämtlicher Erythrocyten. Da das Auftreten der Normoblasten ein vorübergehendes Phaenomen ist, kommt es zweifellos viel häufiger vor, als es zur Beobachtung gelangt, und verdient mit Recht, dass ihm eine entscheidende Bedeutung für die Regeneration beigelegt wird, wie es seitens neuerer Autoren geschehen ist. Zuerst beobachtete v. Noorden, dass an das massenhafte Erscheinen von Normoblasten sich unmittelbar eine ganz wesentliche Erhöhung der Blutkörperchenzahl anschloss („Blutkrise“, s. Taf. I, Abbildung Nr. 1). — In einigen seltenen Fällen von traumatischer Anaemie sieht man auch Mikroblasten im Blute erscheinen.

Nach leichten und mittelschweren Blutungen findet man schon innerhalb der ersten 24 Stunden Polychromatophilie der roten Scheiben, die entsprechend dem übrigen Verlaufe der Wiederherstellung in längerer

oder kürzerer Frist wieder völlig verschwindet. Gerade das Auftreten der Polychromatophilie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie macht es wahrscheinlich (Ehrlich), dass sie eine Degeneration der Scheiben bedeutet, die wohl unter dem Einflusse der veränderten chemischen Beschaffenheit des Blutes zu stande kommt. Im übrigen zeigen die einzelnen Scheiben keine nennenswerte Verarmung an Haemoglobin; nur selten trifft man Pessarformen in acuten Zuständen an.

Der Befund von Poikilocyten und Mikrocyten, die ebenfalls schon einen bis zwei Tage nach dem Blutverlust auftreten können, ist häufig recht hohen Grades, aber kein durchaus regelmässiger (Laache).

Im Durchschnitt werden die Dimensionen der roten Blutkörperchen nach einem Blutverlust sogar grösser, wie aus den Versuchen von Erb, Manassëin, Tschudnowsky hervorgeht. Wenn diese „acute Schwellung" (Herz) im mikroskopischen Bilde sich nicht sehr deutlich kundgiebt, so liegt dies daran, dass dabei nicht der Flächendurchmesser eine Vergrösserung erfahren hat. Dagegen ist der Höhendurchmesser offenbar grösser geworden, denn es bedarf grosser Excursionen der Mikrometerschraube, um einmal auf die Höhe, dann auf den Grund der Delle einzustellen.

Auch das Verhalten der **weissen Blutkörperchen** zieht im Verlaufe der acuten Anaemie unsere Aufmerksamkeit auf sich. In der Mehrzahl der Fälle, aber durchaus nicht ganz constant, beobachten wir, oft schon unmittelbar nach der Blutung, eine anfänglich relative, dann auch absolute Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Leucocyten. Aus den zahlreichen klinischen und experimentellen Beobachtungen über diesen Gegenstand — Lyon, Malassez, Buntzen, Vierordt, Hühnerfauth, Kronecker, Erb, Rieder — lässt sich aber noch keine Gesetzmässigkeit in diesem Verhalten erkennen. Von einer deutlichen Verminderung der weissen Blutkörperchen an kommen alle Grade der Leucocytose bis zu so starker Hyperleucocytose vor, dass dem flüchtigen Blick zuweilen eine Leukaemie vorzuliegen scheint, zumal wenn gleichzeitig Normoblasten im Blute vorkommen.

Tritt eine Hyperleucocytose bei der acuten Anaemie auf, so ist sie nur von kurzer Dauer; mit der Herstellung der Normalzahlen der roten Blutkörperchen und des Haemoglobingehaltes ist sie in der Regel beendigt.

In einer kleinen Zahl von Fällen ist das Verhältnis der einzelnen weissen Formen zu Gunsten der Lymphocyten verschoben, was sich ungezwungen aus der lebhaft gesteigerten Lymphcirculation erklärt.

Einen etwas abweichenden, aber höchst bemerkenswerten Befund konnte ich bei einem Patienten erheben, der einen mittelschweren Blutverlust durch ein Trauma (Leberverletzung) erlitten hatte. Präparate, die 6 Tage nach dem Unfalle angefertigt wurden, zeigten neben ziemlich starker Poikilocytose und vereinzelten Normoblasten eine grosse Zahl von

Myelocyten, die bei einem Verhältnisse der weissen Blutkörperchen zu den roten von 1 : 650 den starken Anteil von 13·7% aller weissen ausmachte. Schon 3 Tage darnach war keine Spur von Myelocyten im Blute mehr vorhanden; von einem Normoblasten abgesehen, fand sich überhaupt nichts Abnormes mehr.

Zu erwähnen ist ferner eine überaus seltene Erscheinung, die Ehrlich in einem schweren Falle von posthaemorrhagischer Anaemie beobachtete: die polynucleären Zellen waren völlig frei von Granulis. Ehrlich erklärte dieses Phaenomen damit, dass hier der Organismus seine Fähigkeit, die neutrophile Substanz zu producieren, unter dem Einflusse des schweren Blutverlustes verloren habe.

Die oben erwähnte posthaemorrhagische Leucocytose hat verschiedene Deutung erfahren. Nach Virchow ist die Vermehrung der weissen Blutkörperchen schon darauf zurückzuführen, dass sie vermöge ihrer Klebrigkeit die Gefässe nicht so leicht verlassen. Es liegt ferner auf der Hand, dass die erste Folge des Blutverlustes, nämlich die Verdünnung des zurückbleibenden Blutes durch den noch an farblosen Zellen reichen, von Erythrocyten freien Lymph- und Chylussaft, die Proportionen der weissen und roten Zellen zu Gunsten der ersteren beeinflussen muss. Ehrlich sieht in der posthaemorrhagischen Hyperleucocytose den Ausdruck einer Knochenmarkreizung. Im allgemeinen mag jeder der genannten Factoren an dem Zustandekommen der Leucocytenvermehrung beteiligt sein; besondere Fälle, wie der oben erwähnte, in denen Myelocyten reichlich im Blute auftraten, sind nur durch Ehrlich's Hypothese erklärlich.

Eine weitere bedeutsame und für manche spontane Blutstillung wohl entscheidende Veränderung, die das Blut unmittelbar durch die Blutung erfährt, ist die **Erhöhung seiner Gerinnbarkeit.** Nach E. Freund's Angaben beschleunigte sich die Gerinnungszeit bei der Verblutung eines Tieres von 9 zu 3 Minuten. Schon an anderer Stelle haben wir hervorgehoben, dass mit dieser Thatsache Hayem's Beobachtung in enger Beziehung steht, dass die Blutplättchen bei der posthaemorrhagischen Anaemie besonders stark vermehrt sind. — —

Hier muss ferner die Veränderung des **Knochenmarkes,** namentlich der grossen Röhrenknochen, erwähnt werden, welche dasselbe unter dem Einflusse grösserer Blutverluste erfährt. Aus Tierversuchen (Litten und Orth) und aus gelegentlichen Obductionen wissen wir, dass wenige Tage nach der Haemorrhagie das Fettmark in rotes Mark umgewandelt ist und enorme Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen, und zwar Normoblasten, enthält. Diese Veränderung giebt den Schlüssel zu den eben erwähnten klinisch constatierbaren morphologischen Anomalien des Blutes: dem Auftreten von Normoblasten und der gelegentlichen Hyperleucocytose.

2. Veränderungen des Allgemeinzustandes und einzelner Organe.

Die geschilderten Veränderungen des Blutes prägen dem allgemeinen Krankheitsbilde das auffälligste Symptom auf: die Blässe **der Haut und der Schleimhäute.** Diese hat bei den acuten anaemischen Zuständen etwas Eigenthümliches, was sie sehr wohl von der Blässe bei chronischen Zuständen, nicht etwa nur graduell, sondern geradezu qualitativ, unterscheiden lässt. Die Farbe ist nicht wie bei letzteren mehr ins Gelbliche spielend, sondern ist eher als weisslich zu bezeichnen und gleicht z. B. viel mehr der Farbenveränderung, die wir bei schweren psychischen Erschütterungen: Schreck, Furcht und ähnlichem beobachten können. Selbst Blutungen bei vorher schon anaemischen und sehr blassen Personen — z. B. eine Magen- oder Duodenalblutung bei einer Chlorotischen — können durch diesen Umschlag in der Hautfärbung die Aufmerksamkeit auf sich lenken.

Auf die Hydraemie muss die Neigung zu leichten Ödemen, besonders der Malleolarregion, zurückgeführt werden. Dieselben treten auch bei Horizontallage auf, sind jedoch fast immer zu beobachten, wenn mit der Wiederkehr des Kräftegefühls der Patient die ersten Male wieder steht und geht. Sicherlich sind diese Ödeme völlig unabhängig von einer etwaigen Albuminurie, denn sie treten auch auf, ohne dass eine Spur von Eiweiss im Urin nachzuweisen ist. Ob man mit Cohnheim eine Durchlässigkeit der Gefässe als Ursache der Anschwellungen anschuldigen soll, oder ob lediglich die abnorme chemische Zusammensetzung des Blutes andere Transsudationsbedingungen schafft, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Nach sehr schweren Blutverlusten hat zuerst Fischl, später Quincke und viele andere **Albuminurie** beschrieben. Eine solche tritt in seltenen Fällen mehrere Stunden nach der Blutung ein und erreicht ziemlich hohe Grade. Im mikroskopischen Bild des Harnsedimentes sieht man nur vereinzelte hyaline Cylinder und Nierenepithelien, jedoch keinerlei Zeichen einer Nierenentzündung. Gelegentlich der Obduction eines Patienten, der mehreren innerhalb 20 Stunden erfolgten Blutungen unmittelbar erlag und starken Eiweissgehalt im Urin gezeigt hatte, konnte Quincke nachweisen, dass die Nierenepithelien dabei völlig unversehrt geblieben waren. Trotzdem kann man die abnorme Eiweissausscheidung darauf zurückführen, dass die Nierenepithelien durch die schwere Circulationsstörung und die mangelhafte Versorgung mit Blut Laesionen erlitten haben, die nur mikroskopisch nicht nachweisbar sind. Auch die wässerige Beschaffenheit des Blutes schafft andere Diffusionsverhältnisse, die den abnormen Übertritt von Eiweiss in die Harncanälchen bedingen können. Ja es mag vielleicht

auch, wie Quincke hervorhebt, das aus den Gewebssäften in das Blut übertretende eiweisshaltige Material mit dem Serumeiweiss nicht völlig identisch sein und deshalb zu einer Nierenreizung und abnormen Durchlässigkeit der Niere führen.

Von dieser zuweilen auftretenden Albuminurie abgesehen, findet man im Harn bei traumatischer Anaemie keine abnormen Bestandteile. Er ist sehr hell, und seine Tagesmenge ist in der Regel vermehrt, was aber natürlich nicht auf den Krankheitsprocess als solchen, sondern nur auf den fast regelmässig sehr grossen Durst und die reichliche Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen ist.

Die Beeinflussung, welche die **Stoffwechselvorgänge** durch acute Bluteinbusse erfahren, ist Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen gewesen. Auf Grund früherer Versuche von Bauer nahm man lange an, dass die **Oxydationsvorgänge** bei der acuten Anaemie herabgesetzt seien. Jedoch haben weitere Tierexperimente (Gürber) den Beweis erbracht, dass der Sauerstoffverbrauch selbst nach schwerem Blutverlust kein geringerer ist als beim Gesunden, so lange überhaupt noch die physikalischen Voraussetzungen für den Kreislauf erhalten bleiben oder durch eine geeignete Ersatzflüssigkeit wieder gewonnen sind. v. Jürgensen hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei der absoluten Verminderung an functionsfähigem Haemoglobin der Organismus sich auf der physiologischen Höhe seiner Leistung dadurch erhält, dass die Atemfrequenz erhöht, das Herz energischer in Anspruch genommen wird. F. Kraus hat dagegen in seinen umfangreichen Versuchen gesehen, dass nicht die Frequenz, sondern die Tiefe der Atmung bei anaemischen Individuen eine durchschnittliche Erhöhung erfährt.

Zu diesen beiden Factoren kommt dann noch die schon mehrfach mit dem Hinweis auf diesen Punkt erwähnte Poikilocytose, welche das vorhandene Haemoglobin zweckmässig so anordnet, dass es eine vergrösserte Oberfläche erhält und so den grösseren Ansprüchen bezüglich des Sauerstoffverbrauches eher gerecht wird.

Auch in betreff des **Eiweisszerfalles** in der acuten Anaemie bestehen zur Zeit noch lebhafte Widersprüche. Bauer fand, dass bei einem Hunde nach starker Blutentziehung die Stickstoffausscheidung um 30 und mehr Procent anstieg, und Kolisch berichtet über einen Fall von schwerer posthaemorrhagischer Anaemie bei Ulcus ventriculi, in welchem eine sehr starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung, etwa um das dreifache des Hungerwertes, nachweisbar war; nach Kolisch's Citat hat Neusser in einem ähnlichen Fall sogar das fünf- bis sechsfache des Harnstickstoffes gefunden. v. Noorden erwähnt jedoch zwei Fälle schwerer, lebensgefährlicher Magenblutungen, die weder am Tage der Blutung, noch in

der nachfolgenden Zeit wesentlich mehr Stickstoff ausschieden, als dem Hungerzustande der Kranken entsprach.

Bei allen Formen hochgradiger oder lang andauernder Anaemie, insbesondere auch bei Anaemie nach schwerem einmaligen oder wiederholtem Blutverluste werden **Verfettungen,** namentlich im Circulationsapparat, beobachtet (Ponfick). In leichten Fällen sind es die Bindegewebszellen der Intima der grösseren Arterien und des Endocardiums, in schweren Fällen der Herzmuskel selbst, die von der fettigen Entartung betroffen werden. Perl fand bei Hunden nach seltenen grossen Aderlässen, dass die Musculatur des Herzens, namentlich der linksseitigen Papillarmuskeln, teilweise gar keine Querstreifung mehr zeigte, und dass das Sarkolemm von Fetttröpfchen erfüllt war. In Fällen, bei denen der schwere Blutverlust nicht unmittelbar, sondern erst nach einigen Tagen zum Tode geführt hatte, finden sich ausserdem noch in den Capillaren, besonders des Gehirns, in den Drüsenzellen der Leber, des Magens, in den Epithelien der Nierenrinde mehr minder schwere, fettige Degeneration.

Die älteren Autoren erklärten die Verfettung damit, dass sie sie auf die bei der Anaemie angeblich stark herabgesetzten Oxydationsvorgänge zurückführten. Nun haben zwar die neueren Untersuchungen (Kraus, Thiele und Nehring) übereinstimmend nicht nur die Verminderung des O-Verbrauches in anaemischen Zuständen bestritten, sondern sogar eine Erhöhung derselben im Vergleiche zur Norm nachgewiesen; aber es wäre voreilig, deshalb die obige Erklärung fallen zu lassen, bevor eine andere ungezwungene gegeben ist. Denn die Zahlen, über die wir bisher verfügen, sind aus dem Gaswechsel des Gesamtorganismus gewonnen, und in ihnen ist der Einfluss des absolut sehr geringen O-Verbrauches einzelner Organe nicht erkennbar, und selbst die grössten Schwankungen in diesem können noch keinen erkennbaren Ausschlag in der Gesamtzahl hervorrufen.

Dass in den Zuständen schwerer acuter Anaemie das Herz und die Gefässe eine Sonderstellung einnehmen müssen, geht schon daraus hervor, dass hierbei die Function aller übrigen Organe sehr darniederliegt, zum Teil fast ganz aufgehoben ist. Nur das Kreislaufsystem kann seine Thätigkeit nicht unterbrechen, ja die Summe seiner Kraftleistungen kann im Vergleiche zur Norm erhöht sein. Der Organismus im ganzen kann also ausreichend versorgt, dabei aber die Atmung einzelner Teile unzureichend sein. Eine analoge Erscheinung, für die dieselbe Erklärung zutreffend ist, bieten die Augenmuskeln, von denen E. Fränkel bei perniciöser Anaemie nachweisen konnte, dass sie in derselben Weise wie die Herzmusculatur anatomisch entarten können.

Vielleicht als eine Folge der Verfettung der Intima der Gefässe ist eine entschiedene **Neigung zu spontanen Blutungen** anzusehen. Vor

allem sind es Blutungen des Zahnfleisches, Nasenbluten, Uterinblutungen, Netzhautblutungen, die zu schweren Zwischenfällen führen und auch die allgemeine Wiederherstellung sehr hintanhalten können.

Wenn wir die Beeinflussung, welche der **Kreislauf** durch die acute Anaemie erfährt, betrachten wollen, so müssen wir mit einigen Worten die durch die Blutung selbst unmittelbar erzeugten Störungen der Circulation skizzieren. Beobachtungen am Menschen hierüber sind naturgemäss nur in den engsten Grenzen gehalten; aber sorgfältige Tierversuche haben uns ausreichend belehrt, dass bei der schnellen Entziehung eines grösseren Quantums Blut der Arteriendruck rapid sinkt: der Puls wird klein und unterdrückbar. Steht die Blutung aber, so wird der Arteriendruck schon nach wenig Minuten wieder normal, und nach Cohnheim überstehen Hunde den Verlust von mehr als ein Viertel der gesamten Blutmenge ohne eine bleibende Erniedrigung ihres Arteriendruckes. Es liegt darin eine grossartige Fähigkeit der Selbstregulierung, die wir uns so vorzustellen haben, dass das vasomotorische Centrum, durch die Anaemie leicht erregbar, den zur Circulation des restierenden Blutes nothwendigen Druck durch erhöhte Contraction der Gefässe wiederherstellt. Wird aber durch die Zufuhr von Gewebsflüssigkeit der Inhalt des Gefässsystems wieder auf das ursprüngliche Mass gebracht — ein Vorgang, der, wie oben geschildert, sich sehr schnell vollzieht — so wird mit der Wiedererweiterung der Gefässe auch ihre Spannung der alten sich nähern.

Auch nach dem Ablauf der Blutung, während des ausgebildeten anaemischen Zustandes, sind einige Anomalien der Kreislaufmechanik zu bemerken, die schon durch eine genaue Prüfung des Pulses festgestellt werden können. Oben ist auf die Schädigung hingewiesen, die das Herz durch schwere Blutverluste erleidet, indem es darnach einer höheren oder geringeren Verfettung des Muskels verfällt. Die anatomischen Veränderungen machen es verständlich, wenn die Symptome einer ausgesprochenen Debilitas cordis, welche sich unmittelbar an die Krankheitsveranlassung anschliesst, längere Zeit fortbestehen und noch Erscheinungen machen, wenn die Störungen der Blutzusammensetzung schon völlig ausgeglichen sind. Die ganze Herzaction ist eine schwächere; die Herztöne sind leise, häufig durch die charakteristischen accidentellen Geräusche verunreinigt oder ersetzt. Der Puls bleibt wochenlang sehr weich, selbst wenn er seine normale Grösse wiedererlangt hat. Besonders charakteristisch ist aber der häufige und leichte Wechsel in der Frequenz. In den ersten Tagen nach der Blutung kann selbst schon eine energische ausgiebige Bewegung im Bette heftige Herzpalpitationen erzeugen und die Frequenz des Pulses plötzlich emporschnellen lassen; in den späteren Stadien werden noch durch relativ geringfügige Anlässe, z. B. durch den Wechsel zwischen Liegen und Sitzen, durch eine Stuhlentleerung oder selbst durch unbedeutende psy-

chische Einflüsse dieselben Wirkungen erzeugt, zuweilen sogar collapsähnliche Zustände herbeigeführt. Es ist dies ein Verhalten, welches ausserordentlich an das in der Reconvalescenz mancher Infectionskrankheiten, namentlich der toxisch wirkenden, erinnert; und ebenso wie z. B. nach einer Diphtherie, nach einem Typhus abdominalis kommen auch nach schweren Blutungen traurige Fälle vor, wo der Genesende in dem Gefühl völlig wiedererlangter Kraft und Gesundheit sich eine grosse Muskelanstrengung, wie z. B. das erste Aufstehen aus dem Bette, zu früh zutraut und einer Herzlähmung jäh erliegt (Immermann).

Auch die Leistungsfähigkeit der **Verdauungsorgane** ist nach schwerer Haemorrhagie auf ein geringstes Maass gebracht. Unmittelbar nach dem Austritt des Blutes aus den Gefässen pflegt ein brennender Durst sich einzustellen, dessen Befriedigung gleichzeitig den Verlust an Flüssigkeit, den der Körper erlitten hat, decken hilft. Dagegen liegt die Esslust anfänglich ganz darnieder, und auch die Fähigkeit, Nahrungsmittel, zumal feste, aufzunehmen, hat starke Einbusse erlitten, so dass die Zufuhr der Nahrung, sowohl bezüglich der Menge, als der Art und Beschaffenheit, die sorgfältigste Überwachung beansprucht. Diese muss in dem weiteren Verlaufe der Genesung noch genauer geübt werden, weil sich bald ein wahrer Heisshunger einzustellen pflegt, der den Patienten verleitet, seinen Verdauungsorganen über ihre Fähigkeit weit hinausgehende Aufgaben zu stellen. Manassein hat experimentell festgestellt, dass bei Tieren, denen er innerhalb vier Tagen die Hälfte bis ein Drittel der Gesamtblutmenge durch wiederholte Aderlässe entzogen hatte, der natürliche Magensaft erheblich schlechter verdaut, als der Saft dieser Tiere im normalen Zustande; durch Hinzufügen von Salzsäure konnte er jedoch die verdauende Kraft des ersten der des zweiten gleichmachen. Bei der grossen Schonung, welcher acut Anaemische dringend bedürftig sind, sind die klinischen Beobachtungen natürlich äusserst spärlich. Kolisch hat vor kurzem eine derartige Untersuchung bei einem Patienten mit einer schweren subacuten posthaemorrhagischen Anaemie, die zum Tode führte, gemacht und reichlich freie Salzsäure im Magensaft gefunden.

Über die Resorptionsthätigkeit des Darmes bei acuter Anaemie liegen aus dem angeführten Grunde exacte Untersuchungen nicht vor; doch ist aus dem klinischen Verlauf bei vorher Gesunden, aus der ausserordentlich schnellen Wiedererlangung der Kraft anzunehmen, dass die aufgenommene Nahrung vollkommen verwertet wird. — —

Im Bereiche des **Centralnervensystems** hat jüngst Scagliosi anatomische Veränderungen beobachten können, die nach dem Krankheitsberichte sehr wohl als Folgen eines schweren Blutverlustes angesehen werden können. Es handelte sich um eine Schwangere, welche mit

Unterbrechungen circa 30 Tage hintereinander schwere Blutverluste erlitten hatte und während des Partus zugrunde gieng. Es fanden sich im Gehirn Zerfall und Auflösung der Nissl'schen Körperchen; im Rückenmark, besonders in den Vorderhörnern, erhebliche Atrophie der Ganglienzellen, Vergrösserung und verminderte Färbbarkeit der Nissl'schen Zellkörperchen. Über klinische Erscheinungen, die den anatomischen Veränderungen entsprächen, berichtet Scagliosi nichts.

Dass schon während einer heftigen Blutung, und zwar als höchst bedrohliches, meistens terminales Symptom **Hallucinationen und Delirien** auftreten können, ist bei der Schilderung der Verblutung hervorgehoben und ihre Entstehung mit der Anaemie des Gehirns in Verbindung gebracht worden. Dagegen finden sich in der Literatur keine Angaben über dauernde, ungeheilt gebliebene Psychosen, die mit Sicherheit als ausschliessliche Folge eines schweren Blutverlustes anzusehen sind (Krafft-Ebing).

Hallervorden sah in mehreren Fällen eine acute Anaemie von vorübergehenden **Sprachstörungen** begleitet, die nach seiner Schilderung mit Recht von ihm auf den Blutverlust selbst, nicht auf etwaige Nebenumstände, wie Schreck, Gefässzerreissungen u. a., bezogen werden müssen.

Die Sprache der Betroffenen war anarthrisch und glich dem Sprechen von Berauschten oder Bulbärparalytischen. Die damit verbundene Aphasie war sowohl eine motorische als eine sensorische. Besonders charakteristisch nennt Hallervorden es, dass die Intensität dieser Erscheinungen von der Körperhaltung oder dem augenblicklichen Ermüdungszustande abhängig ist. Man kann diese Störungen wohl am einfachsten in der Anaemie der Kerne in der Medulla oblongata, beziehungsweise der Hirnrinde, begründet sehen. Die Störungen scheinen eine absolut günstige Prognose zu bieten.

Eine ziemlich seltene Folge starken Blutverlustes sind Neuralgieen, die besonders im Bereiche der Hirnnerven beobachtet werden und äusserst hochgradig und hartnäckig sind.

Wie bei allen anaemischen Zuständen nehmen auch bei den posthaemorrhagischen die **Complicationen von seiten des Auges** eine hervorragende Stellung ein. Knies betont zwar, dass Amblyopie und Amaurose nach Blutverlusten bei sonst völlig Gesunden nicht eintreten, sondern sagt, es sei dafür ausser der Blutung noch ein besonders begünstigender Factor erforderlich. Zur Erläuterung hebt er hervor, dass im ganzen Feldzuge 1870/71 nicht ein einziger derartiger Fall vorgekommen sei. Immerhin sind die Beobachtungen nicht so selten, und einen auffallend hohen Anteil hieran haben Blutungen im Bereiche des Darmcanals, namentlich Haematemesis. Über den Mechanismus des Eintrittes solcher Sehstörungen können wir uns ein klares Bild machen. Wenn näm-

lich der Blutdruck in dem ganzen Gefässsystem plötzlich stark sinkt, der davon unabhängige intraoculäre Druck aber auf seiner Höhe bleibt, so erschwert dies naturgemäss die Blutzufuhr zur Netzhaut. Daraus können schon augenblickliche Sehstörungen („Schwarzsehen") hervorgehen, die mit der schnellen Wiederherstellung des allgemeinen Blutdruckes auch wieder verschwinden. Bleibt aber die Blutzufuhr zur Netzhaut längere Zeit wesentlich gestört, so treten, wenn schon vorher eine Gefässerkrankung im Sehnerven bestand, entweder bald, in der Regel erst einige Tage nachher, schwere ein- oder doppelseitige Sehstörungen bis zu völliger Erblindung auf. Dass die Sehstörungen häufig nicht unmittelbar, sondern oft erst acht und mehr Tage nach dem Blutverlust eintreten, ist so zu erklären, dass während der beschriebenen Ischaemie Entartungen der überaus empfindlichen Gefässwände zu stande kommen; namentlich wohl dann, wenn sie schon vorher nicht ganz intact waren. Bei Wiederherstellung des Blutdruckes kommt es dann zu Continuitätstrennungen und zu Blutungen (Knies).

Der Spiegelbefund kann selbst bei völliger Erblindung negativ sein, oder man findet nur die Pupille blass; nach Schmidt-Rimpler zeigt sich in frisch untersuchten Fällen regelmässig das Bild der Neuritis, bisweilen auch Neuroretinitis, mit vereinzelten Haemorrhagien. Geht die Blindheit nicht zurück, so kommt es zur Sehnervenatrophie. Hirschberg, Rothmann beschreiben in derartigen Fällen ein zartes Ödem rings um den Sehnerv. — Schmidt-Rimpler berichtet in Bd. XXI dieses Handbuches auch über Glaskörperblutungen nach heftiger Epistaxis.

Die Prognose der Sehstörungen nach Blutungen ist sehr zweifelhaft und keinesfalls direct abhängig von dem Grade der Blutung. Oft sind auch die totalen Erblindungen nur vorübergehend, wenn sie auch leichtere Störungen für die Dauer zurücklassen. Doch sind Fälle von unheilbarer Erblindung oder bleibender schwerer Amblyopie häufig genug beobachtet.

c) Diagnose.

Irgendwelche Schwierigkeiten kann die Diagnose einer schweren acuten Anaemie nicht bieten. Die Aufgabe, bei inneren Blutungen, deren Hauptsymptome nicht die Anaemie, sondern die localen Störungen bieten, den Sitz der Blutung zu ermitteln, ist nicht an dieser Stelle zu lösen; hier handelt es sich lediglich um die Erkenntnis des anaemischen Zustandes als solchen. Auf diesen weisen so augenfällige Symptome hin: die allgemeine Schwäche und Blässe, die Kleinheit, Weichheit und wechselnde Frequenz des Pulses, die Neigung zu Ohnmachten, dass nur der grössten Unerfahrenheit oder Unachtsamkeit das Bestehen einer schweren inneren Blutung entgehen kann. Differentialdiagnostisch könnten allen-

falls acute Anomalien der Blutverteilung, wie sie am häufigsten unter mannigfachen nervösen Einflüssen entstehen, in Betracht kommen, namentlich Schreck, Angst und schwere seelische Erschütterungen; ferner können Excesse in baccho et venere so hochgradige Veränderungen der Blutverteilung zur Folge haben, dass der Gedanke an eine wahre Anaemie auftauchen kann („vasculäre Anaemie", Quincke). Eine genauere Untersuchung, besonders die Feststellung einer ungestörten Herzaction, eines Pulses von guter Weite und Spannung, vor allem die rasche Vergänglichkeit der genannten Symptome leiten dann auf den richtigen Weg. Eine morphologische Untersuchung des Blutes würde in solchen Fällen keine Entscheidung abgeben können, weil die der acuten Anaemie eigenthümlichen histologischen Veränderungen erst nach frühestens 24 Stunden zu constatieren sind. Nützlicher könnte gelegentlich die Feststellung der Blutkörperchenzahl und des Hb.-Gehaltes sein; denn eine jenen schweren Allgemeinerscheinungen entsprechende Blutbeschaffenheit müsste ziemlich niedrige Zahlen für beide aufweisen, während bei lediglich abnormer Blutverteilung beide Zahlen annähernd normal sein müssen.

d) Prognose.

Der Ausgang einer acuten posthaemorrhagischen Anaemie bei vorher ganz gesunden, kräftigen Individuen ist fast immer eine völlige Wiederherstellung, ja man kann zuweilen, ähnlich wie nach acuten Infectionskrankheiten, beobachten, dass nach vollendeter Genesung der Körper blühender und kräftiger wird, als er vor der Blutung war.

Für die Möglichkeit einer Wiederherstellung ist in erster Reihe naturgemäss die Veranlassung massgebend, welche die Blutung herbeigeführt hat, beziehungsweise die mit ihr verknüpften Complicationen. Ist die Anaemie die Folge eines Traumas, welches an und für sich der Heilung keine Schwierigkeiten bereitet, so geht auch die Wiederherstellung der normalen Blutzusammensetzung und normalen Blutung glatt von statten. Jede Complication, sei sie schon in der die Blutung herbeiführenden Veranlassung gegeben, sei sie erst eine Folge derselben, hemmt auch den Verlauf der Reparation des Blutes oder verhindert sie ganz und gar.

Von besonderer praktischer Wichtigkeit und mit Aufmerksamkeit von vielen Forschern studiert, namentlich den Chirurgen in Rücksicht auf die Blutverluste bei den Operationen, ist die Frage, wie gross der Blutverlust sein darf, um überhaupt noch die Möglichkeit einer Wiederherstellung erwarten zu lassen. Das hierüber gesammelte Material giebt natürlich keine exacten Zahlen, zumal gerade in diesem Punkte eine Übertragung der Tierversuche auf die Menschen nicht statthaft ist. Denn

schon bei den verschiedenen Tierarten sehen wir eine ausserordentlich verschiedene Widerstandsfähigkeit gegen Blutverluste. Der beste, wenn auch ein immer noch sehr ungenügender Massstab, um die verschiedenen Fälle miteinander vergleichen zu können, dürfte nicht die Menge des verloren gegangenen Blutes, sondern die Zahl der roten Blutkörperchen im mm^3 des zurückgebliebenen sein. Im allgemeinen nimmt man an, dass der gesunde Mensch die Hälfte seines Blutes und darüber acut verlieren kann, ohne der Möglichkeit einer Wiederherstellung beraubt zu werden. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann in noch stärkerem Procentverhältnis absinken; so berichtet, wie schon a. a. O. erwähnt, Hayem von einem Fall, wo die Zahl der roten Blutkörperchen acut auf 11% des Normalen gesunken war und dennoch Heilung eintrat.

Je nach der Grösse des Blutverlustes ist auch die Dauer, welche die Regeneration des Blutes beansprucht, eine verschieden grosse. Wie lange Zeit vergeht, bis Haemoglobin und Blutkörperchenzahl wieder die normalen Werte erreichen, ist in erster Reihe von der Menge des verloren gegangenen Blutes abhängig. Ausserdem spielen gerade in dieser Frage individuelle Verschiedenheiten und der Status vor der Haemorrhagie eine entscheidende Rolle. Individuen in der Blüte der Jahre und in völliger Gesundheit ersetzen Blutverluste, die ein Drittel bis zur Hälfte ihrer Gesamtblutmenge betragen haben, in wenig Wochen, während schwächliche, kränkliche Personen oder Greise ebensoviele Monate dazu nöthig haben. Buntzen giebt hierüber ausführliche Zahlen: In einem Falle, wo die Verminderung der roten Blutkörperchen 23% betrug, nahm die Regeneration 8 Tage in Anspruch, bei 29% Verminderung in einem Falle 10, in einem anderen 13 Tage; bei einem Verlust von 39% verflossen bis zur völligen Regeneration 34 Tage.

Ein Unterschied der Geschlechter scheint in dieser Beziehung nicht zu bestehen; keinesfalls hat die in viele Lehrbücher übergegangene Behauptung Gültigkeit, dass das weibliche Geschlecht eine grössere Toleranz gegenüber grossen Blutverlusten besitzt; eher liesse sich aus Bierfreund's Tabellen das Gegenteil herauslesen.

Neugeborene bedürfen nach Schiff einer ausserordentlich langen Zeit zum Wiederersatz von Hb. und Blutkörperchengehalt. Einige Krankheiten, insbesondere Tuberculose und maligne Tumoren, hemmen nach Bierfreund die Regeneration sehr stark, während bemerkenswerterweise tertiäre Syphilis und benigne Tumoren eine völlig normale Regeneration gestatten.

Im Hinblicke auf manche therapeutische Bestrebungen wohl zu beachten ist die durch Bierfreund festgestellte Thatsache, dass die Restitution des Blutes nicht schneller, aber auch nicht langsamer erfolgt, wenn die Blutung subcutan, in die Gewebe hinein, geschehen war, als

wenn sie sich nach aussen ergossen hatte. Ist der Bluterguss ungünstig localisiert, z. B. intraperitoneal, so ist hiervon eher eine Hemmung als eine Begünstigung der Genesung zu erwarten.

Mehrere klinische Beobachtungen, besonders aber Experimente, haben gezeigt, dass nach nicht zu starkem Blutverlust aus den Regenerationsvorgängen sogar eine Erhöhung der Blutkörperchenzahl gegen die Anfangszahl resultieren kann.

So günstig im allgemeinen auch die Prognose der acuten Anaemien ist, so werden manchmal doch uncomplicierte Fälle beobachtet, wo keine völlige Wiederherstellung erfolgt und eine chronische Anaemie sich herausbildet. Das sind Fälle, wo die Blutung den Patienten in die äusserste Lebensgefahr gebracht und mit dem gesamten Organismus auch die blutbildenden Organe so schwer erschöpft hatte, dass sie ihre volle Functionsfähigkeit nicht wieder erlangen. In dem Capitel über die progressive perniciöse Anaemie wird sogar über Fälle zu berichten sein, bei denen der Ausbruch dieser Krankheit mit allergrösster Wahrscheinlichkeit auf schwere acute Blutverluste zurückgeführt werden muss.

Der Verlauf und der Ausgang der Complicationen der acuten Anaemie von seiten der einzelnen Organe sind oft ganz unabhängig vom Verlauf der Anaemie; diese kann in Heilung übergehen und jene bestehen bleiben, und umgekehrt (vgl. das bei den einzelnen Abschnitten Gesagte).

e) Therapie.

I. Die Blutstillung.

In der Hauptsache sind die Methoden der Blutstillung in den Lehrbüchern der Chirurgie und Geburtshülfe zu behandeln; und für die Blutungen bei inneren Erkrankungen ergeben sich je nach der Ursache der Blutung so verschiedene Massnahmen, dass sie in den einzelnen speciellen Abschnitten der Pathologie, wie der Phthisis pulmonum, des Ulcus ventriculi, Typhus abdominalis, besprochen werden müssen und hier nur im allgemeinen auf die Behandlung der inneren Blutungen und die Versuche, sie zum Stillstande zu bringen, einzugehen ist.

Das erste Erfordernis zur Stillung einer Blutung ist absolute Ruhe. Allerdings beobachtet sie der Patient in vielen Fällen schon unfreiwillig, durch die schnell eintretende grosse Schwäche; häufig aber muss sie der Arzt, selbst unter Zuhülfenahme von Narcoticis, Opium, Morphium, Codeïn, erzwingen, besonders wenn heftiger Hustenreiz, starke Schmerzen, seelische Erregungen oder gar Hallucinationen (s. oben) eine grössere Unruhe erzeugen, welche leicht einen erneuten Blutverlust hervorrufen können.

Von den Mitteln, von denen bei innerlicher, beziehungsweise subcutaner Darreichung blutstillende Wirkung erwartet wird, sind besonders der Liq. ferri sesquichlorati, das Plumbum aceticum, das Secale cornutum, beziehungsweise Ergotin, das Stypticin, Hydrastis canadensis, zu erwähnen. Die Meinungen über den Wert dieser Mittel gehen je nach den persönlichen Erfahrungen des einzelnen weit auseinander; und es fehlen nicht gewichtige Stimmen, die eine „innere" Blutstillung durch Medicamente überhaupt für unmöglich halten. Ich möchte auf die sehr häufigen günstigen Beeinflussungen, die ich das Secale cornutum und das Ergotin, namentlich bei Haemoptoë der Phthisiker, habe ausüben sehen, hinweisen.

In neuester Zeit ist mehrfach die Gelatine als Haemostypticum empfohlen worden. Poljakow berichtet über gute Erfolge von stomachaler oder rectaler Anwendung 10%iger wässeriger Lösungen (dreimal täglich 200 cm^3) bei Blutungen im Bereiche des Darmcanals; zur subcutanen Injection wurde eine Lösung von 2·5 Gelatine in 100 physiologischer Kochsalzlösung gebraucht, und mit der Einspritzung von mehrmals 5—10 cm^3 dieser Lösung Haemoptoë bei Phthisikern anscheinend günstig beeinflusst (Davezac). Curschmann spritzte unter die Haut mehrere Tage hintereinander je 200 cm^3 der sterilisierten Gelatinelösung und sah in 13 von 14 beobachteten Fällen — schwere Magen-, Darm-, Lungenblutungen —, dass die Blutung „auffallend schnell" sistierte.

Die Darreichung von Kochsalz, Glaubersalz und ähnlichem, die bei Haemoptoë vielfach, wenn auch mit unsicherem Erfolge, geübt wird, lässt sich experimentell begründen durch den Nachweis, dass die Ansammlung grösserer Flüssigkeitsmengen im Darmcanal eine beträchtliche Eindickung des Blutes zur Folge hat (Grawitz).

Hierher gehört auch die Vorschrift, einen Kranken mit länger andauernder Haemoptoë zur äussersten Beherrschung seines Durstgefühles anzuhalten. Ich habe in der That mehrfach in Fällen, in denen alle Medicamente im Stiche gelassen hatten, den Eindruck eines recht günstigen Einflusses dieses Verfahrens gewonnen. Ob diejenigen Mittel, die nach Wright u. a. (Chlorcalcium) die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöhen, bei Blutungen von entscheidendem therapeutischen Einflusse sein können, ist schwer nachzuweisen, da ja nach Freund schon der Blutverlust selbst den mächtigsten Factor zur Erhöhung der Gerinnbarkeit darstellt. Gehört aber, wie bei den haemorrhagischen Diathesen, die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes zum Wesen der Krankheit selbst, so werden diese Mittel zweifellos Bedeutung für die Blutstillung gewinnen.

Als letztes blutstillendes Mittel, mit welchem man gleichzeitig anderen dringenden Indicationen (s. unten) gerecht zu werden sucht, hat in verzweifelten Fällen noch die Transfusion von Blut und Kochsalz in die

Gefässbahn zu gelten. Denn es sind Fälle beobachtet, in denen diese Operation unmittelbar den Erfolg einer Blutstillung hatte (F. A. Hoffmann). Diese scheinbar paradoxe Thatsache ist nur so zu erklären, dass die Fortdauer der Blutung eine Folge der entstandenen Atonie der Gefässe war, welche durch den mächtigen Impuls der plötzlichen Wiederanfüllung des Gefässsystems rasch beseitigt wird.

2. Allgemeine Behandlung der acuten Anaemie.

Ist der ersten und wichtigsten Aufgabe bei der Behandlung einer Blutung, der Blutstillung, Genüge geschehen, so gilt es, die unmittelbaren Folgezustände derselben zu bekämpfen. Das dringendste Erfordernis ist möglichst vollkommene physische und psychische Ruhe des Patienten; diese soll auch nicht durch therapeutische und diagnostische Massnahmen, welche nicht unabweisbar erforderlich sind, beeinträchtigt werden. Durch niedrige Lagerung des Kopfes, warme Bedeckung, vorsichtige Stillung des brennenden Durstes (am besten durch heisse oder warme erregende Getränke: Kaffee, Thee, oder auch durch kleine Gaben stärkerer alkoholischer Getränke: Sherry, Cognac und ähnlichem) wird die Herzthätigkeit angeregt und das oft quälende Gefühl der allgemeinen Schwäche etwas gemildert. Kommt es zu Ohnmachten, erhöhter Frequenz und erheblicher Kleinheit und Weichheit des Pulses, so sind stärkere Reizmittel: Äther- und Kampferinjectionen, unentbehrlich. Gegen die Anwendung dieser die Herzthätigkeit stark und schnell anregenden Mittel sind Bedenken erhoben worden, sie könnten die kaum zum Stillstande gelangte Blutung von neuem entfachen. Aber selbst wenn solche Ereignisse beobachtet werden, so sind die genannten Mittel zur Behandlung des drohenden oder ausgebildeten Collapses unersetzlich und sind, natürlich nur nach gewissenhaftester Indicationsstellung, immer wieder anzuwenden.

In ausgiebiger Weise ist ferner für Zufuhr von Wärme zu sorgen durch Darreichen heisser Getränke und warme Einpackungen. Noch in späteren Stadien der Reconvalescenz frieren die Patienten sehr leicht und verlangen selbst nach den erwähnten Massnahmen.

3. Autotransfusion; Transfusion; Infusion.

Da die ernsten Folgezustände schwerer Blutungen in letzter Reihe in der Blutleere der lebenswichtigen Organe, vor allem des Gehirns und des Herzens, liegt, ist der Vorschlag a priori einleuchtend, das in den Extremitäten circulierende, hier leichter entbehrliche Blut durch feste Wickelung und zweckmässige Lagerung in die Rumpf- und Kopfgefässe zu treiben („Autotransfusion“). Liegt aber eine unmittelbare Lebens-

gefahr vor, die sich vornehmlich (s. oben) durch den kaum oder gar nicht fühlbaren Radialpuls und eine unregelmässige, seltene und flache Atmung ankündigt, so ist ohne Zögern zu energischen Eingriffen überzugehen: entweder zu der Transfusion, d. i. Injection von Blut eines anderen Individuums, oder der Infusion, d. i. Injection von physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen Ersatzflüssigkeit (s. unten).

Die unmittelbare Lebensgefahr nach schweren Blutungen gründet sich: 1. auf die mangelhafte O-Zufuhr zu den Organen, von denen das Gehirn und die Medulla oblongata am empfindlichsten reagieren; 2. auf die zu geringe Füllung des Gefässsystems, die weder durch Aufsaugung von Gewebeflüssigkeit, noch durch erhöhte Zusammenziehung der Gefässe genügend ausgeglichen wird und schliesslich das Versagen der Herzthätigkeit verschuldet, selbst wenn dieselbe nicht durch die Anaemie der Medulla oblongata gelähmt wird. Gegen diese beiden Zustände wenden sich die Methoden der Transfusion und Infusion.

Die Injection von lebensfrischem Blut wird diesen beiden Indicationen am ehesten gerecht werden können; die Injection von Kochsalz wird die zweite leicht erfüllen, aber vielleicht auch durch die Begünstigung des Transportes functionsfähiger, in den blutbereitenden Organen aufgespeicherter Blutelemente in die Gefässbahn dem Mangel an O-Trägern ein wenig entgegentreten können.

Für die Transfusion von Blut sind eine ganze Reihe von Methoden vorgeschlagen und wieder verlassen worden. Vor allem hat man die Verwendung von Tierblut völlig aufgegeben, seitdem man die auflösende Fähigkeit des Serums der einen Tierart für die Blutkörperchen der anderen kennen gelernt hat. Die Einverleibung von Blut eines gesunden Menschen geschieht heute nur noch intravenös oder subcutan. Die subcutane Injection defibrinierten Blutes ist zwar viel einfacher und birgt nicht solche Gefahren in sich wie die intravenöse, aber ihre Wirkung kann keine so rapide sein; ferner tritt nur ein Teil (nach Quincke allerdings der grösste Teil) der injicierten Blutmasse functionsfähig in die Blutbahn über; ein Bruchteil der roten Blutkörperchen bleibt an dem Orte der Injection liegen, um hier die reguläre Zersetzung zu erfahren.

Im Gegensatze zu Quincke möchte ich es doch als zweifelhaft hinstellen, dass von dem subcutan injicierten Blut wirklich ein nennenswerter Anteil zur dauernden Function gelangt. Gegen diese Anschauung sprechen die Beobachtungen Bierfreund's, dass die Regeneration des Blutes bei subcutanen Blutungen nicht schneller vor sich geht, als wenn das Blut nach aussen tritt und dem Körper also ganz entzogen wird.

Vor allem steht aber der ausgedehnten Anwendung der subcutanen Transfusion entgegen, dass sie ungemein schmerzhaft ist, so dass nach

Ziemssen die Chloroformnarkose unbedingt nötig ist, gegen die doch wohl in den meisten Fällen die ernstesten Bedenken sprechen werden.

Die intravenöse Bluttransfusion ist entweder eine directe oder eine indirecte. Die erstere geschieht unmittelbar aus dem Gefäss des Blutspenders, am besten einer Arterie, in eine Vene des Empfängers. Die Überleitung wird durch je eine in die Blutgefässe zu bindende Glascanüle, die miteinander durch einen Gummischlauch verbunden sind, bewerkstelligt. Zuweilen wurde in diesen einfachen Apparat noch ein kleines Pumpwerk oder Vorrichtungen zum Messen der Blutmenge eingeschaltet. Eine genauere Darstellung derselben, wie überhaupt des ganzen Verfahrens, erübrigt sich, weil die niemals mit Sicherheit zu vermeidende Gefahr der Gerinnselbildung (s. unten) die Anwendung desselben beim Menschen stricte verbietet. Ähnliche Bedenken haben auch die Ausbreitung der Ziemssen'schen Methode der intravenösen Bluttransfusion verhindert, obwohl Ziemssen in den referierten Fällen kein gefährliches Symptom erlebte.

Ziemssen's Verfahren ist folgendes: Mittels einer Stempelspritze von 25 cm^3 Inhalt wird das Blut direct aus der Vene des Spenders angesogen; die Canüle mit einem Gummiansatz bleibt in der Vene stecken, eine gleiche steckt in der des Empfängers. Während diesem injiciert wird, wird von einem Assistenten schon wieder eine neue Spritze aus der Vene des Spenders vollgesogen, die in die Vene des Patienten entleerte wird sofort von einem zweiten Assistenten mit angewärmter steriler physiologischer Kochsalzlösung ausgespritzt und erst dann wieder von neuem zur Ansaugung verwendet.

Bei weitem die Mehrzahl der Bluttransfusionen sind indirecte, d. h. dem Patienten wird das frisch gespendete Blut erst nach erfolgter vollständiger Defibrinierung injiciert. Die bisher durchaus nicht sicher vermeidliche Überführung geronnener Partikel in die Vene kann nämlich erstens direct Verstopfung der Lungenarterien oder kleinerer Äste, oder neue Gerinnungen innerhalb der Blutbahn herbeiführen. Der Gefahr sucht man zu begegnen, indem man das zu injicierende Blut vorher völlig defibriniert, wodurch ja die Functionsfähigkeit der roten Blutkörperchen nicht beeinträchtigt wird; jedoch ist diese Methode ebenfalls nicht frei von Gefahren, und es sind schwere Intoxicationserscheinungen bei ihrer Anwendung vorgekommen. Nach Schönborn sind diese auf das freigewordene Fibrinferment zurückzuführenden Störungen sicher zu vermeiden, wenn die Transfusion in mässigen Mengen (150—200 gr) und langsam geschieht.

Die Ausführung der indirecten intravenösen Bluttransfusion geschieht folgendermassen: Das durch Venae sectio entleerte Blut (ungefähr 300—400 cm^3) wird in einem Glasgefäss aufgefangen, welches in einem Wasserbade von ungefähr 40° C. zu halten ist. Das Blut wird sofort durch Schlagen mit einem Glasstabe oder einem Quirl defibriniert, bis kein neuer Faserstoff mehr sich bildet und am Glasstabe sich ansetzt. Um nun die Flüssigkeit ganz von Gerinnsel zu befreien, seiht man sie durch ein leinenes Tuch, am besten direct in den Trichter des Infu-

sionsapparates. Dieser besteht aus einer grossen Metallcanüle mit olivenförmigem Kopf, an dem leicht ein Schlauch befestigt werden kann, dessen anderes Ende über die Spitze eines kleinen Glastrichters gezogen ist. Nun wird wie zum gewöhnlichen Aderlass eine Armvene gestaut und die Canülenspitze entweder direct oder erst nach sorgfältiger Freilegung in das Gefäss gestossen. Die Injection hat langsam zu erfolgen; Heben und Senken des Trichters lassen auf einfache Weise Änderungen des Druckes und der Infusionsgeschwindigkeit zu. Es ist selbstverständlich, dass die ganze Operation bis in die kleinsten Einzelheiten die peinlichste Asepsis erfordert.

Versuche, die Transfusion frischen undefibrinierten Blutes dadurch zu ermöglichen, dass man es mit Hülfe gewisser Substanzen: z. B. Blutegelextract, gerinnungsunfähig macht, sind meines Wissens bei Menschen bisher nicht ausgeführt.

Will man den Erfolg der Bluttransfusion würdigen, so hat man den momentanen von dem dauernden zu trennen. Der augenblickliche Erfolg ist oft überraschend: der Puls wird rasch voll und kräftig, die Atmung regelmässig, auch das subjective Befinden wird höchst günstig beeinflusst: kurz der Collaps wird schnell beseitigt. Dieser Erfolg ist, wie die entsprechenden Beobachtungen mit Kochsalzinfusion lehren, lediglich der Flüssigkeitszufuhr zuzurechnen und dementsprechend nur ein rasch vorübergehender, oft nur einige Stunden anhaltender. Nicht so bestimmt ist das Urteil darüber zu fällen, ob die Zufuhr des fremden Blutes wirklich einen nennenswerten Gewinn an functionsfähiger Organsubstanz bedeutet. Zwar wissen wir, dass die eingeführten roten Blutkörperchen eine Zeitlang noch am Leben bleiben können, aber viele von ihnen gehen noch nachträglich zu Grunde; auch die anfängliche Erhöhung des Haemoglobingehaltes fällt bald wieder ab. Die von Quincke constatierte „Siderosis" der inneren Organe, besonders der Leber, nach Transfusionen weist deutlich genug auf das Schicksal des infundierten Blutes hin. Die Zunahme an Haemoglobin und roten Blutkörperchen steht ferner nicht in einem directen Verhältnisse zu der Menge des eingeführten Materials (Ziemssen), sondern bleibt hinter dem zu berechnenden Wert zurück.

Die mannigfachen Gefahren der Bluttransfusion, die Schwierigkeit, im Augenblicke der Gefahr einen geeigneten Blutspender zu finden, haben die ausserordentliche Verbreitung der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung an Stelle der Blutinfusionen herbeigeführt, zumal da die zuerst von Ponfick nachgewiesene absolute Ungefährlichkeit immer wieder bestätigt wurde.

Die Ausführung der Kochsalzinfusion geschieht zweckmässig mit dem bei der intravenösen Bluttransfusion beschriebenen einfachen Apparat; die Lösung soll ungefähr körperwarm injiciert werden; in dem Vorratsgefässe muss sie deshalb 5—10° höhere Temperatur besitzen, da die Abkühlung innerhalb des Trichters, des Schlauches und der Canüle ganz beträchtlich ist. Die zu injicierende Menge kann ungefähr 1 *l* betragen.

Die subcutane Injection der Kochsalzlösung bietet vor der intravenösen keinen wesentlichen Vorteil, ist ausserdem sehr schmerzhaft und gestattet nicht eine ebenso schnelle Einführung grosser Flüssigkeitsmengen. Als Injectionsstelle sind sehr zweckmässig die Regiones infraclaviculares zu wählen.

Eine dritte Anwendungsweise der physiologischen Kochsalzlösung ist die Einführung derselben per rectum. Warmann berichtet, dass 1–2 *l* der Lösung schon innerhalb $4^1/_2$ Minuten völlig resorbiert wurden, und dass die Erfolge dieser ungemein bequemen, ohne weitere Vorbereitungen überall und sofort anwendbaren Methode denen der Infusion und subcutanen Injection nicht nachstünden. Auch v. Mering empfiehlt diese Methode auf das wärmste.

Die experimentelle und casuistisch-klinische Literatur über diesen Gegenstand ist eine ausserordentlich umfangreiche und giebt den besten Beweis für die ungemeine Wichtigkeit der Frage; die ältere findet sich bei Heineke, L. Lesser, die neuere bei Feis und Schönborn zusammengestellt. Trotz der grossen Zahl der Arbeiten ist die Frage der Kochsalzinfusion immer noch heftig umstritten; insbesondere wollen die Experimentatoren, wie Maydl, Feis u. a., die glänzenden Berichte der Kliniker nicht als Beweis für den Wert der Methode anerkennen. Sie konnten in ihren Tierexperimenten keinen Grad des Blutverlustes finden, in dem es für den endgültigen Ausgang einen Unterschied machte, ob eine Kochsalzinfusion angewendet wurde oder nicht; ausschliesslich von der Grösse des Blutverlustes und der individuellen Widerstandsfähigkeit hing es in ihren Versuchen ab, ob das betreffende Tier am Leben blieb oder verendete. Indessen konnte Feis durch graphische Darstellung den äusserst günstigen Einfluss nachweisen, den die Kochsalzeinspritzung augenblicklich auf die Circulation und die Atmung ausübte, da beide, wenigstens vorübergehend, zur Norm zurückgeführt werden konnten. Diese Besserung ging allerdings schon nach einer Frist von mehreren Minuten bis zu einigen Stunden nach der Infusion vorüber, und im definitiven Ausgang unterschieden sich die Tiere, denen eine Infusion gemacht wurde, gar nicht von dem einem gleich starken Blutverluste ausgesetzten, aber nicht mit Infusion behandelten Tier.

Diesen Experimenten gegenüber steht aber eine so grosse Reihe glänzender Resultate, besonders in chirurgischen und gynaekologisch-geburtshülflichen Anstalten, dass die Kochsalzinfusion eine unvergleichlich grössere praktische Bedeutung sich erobert hat, als die Bluttransfusion. Gewiss mag sie oft, da sie ganz ohne Gefahr ist, auch ohne stricte Indication angewendet und ihr mancher glückliche Ausgang deshalb unberechtigt zugeschrieben werden. Wer aber nur einmal gesehen hat, welcher Umschwung bei einem Patienten, dessen Puls kaum oder gar nicht fühl-

bar, dessen Atmung fast terminal, dessen Reflexe erloschen sind, unter dem Einflusse der Infusion sich vollzieht, der wird trotz aller Experimentatoren immer wieder diesen Versuch der Lebensrettung machen. Auch kommen Fälle vor, wie der von Schönborn ausführlich beschriebene, in denen der Erfolg der Kochsalzinfusion zuerst nur ein vorübergehender war und der bedrohliche Zustand nach kurzer Frist wieder sich ausbildete. Erst durch mehrfach wiederholte Injectionen wurde der Erfolg ein definitiver, die terminalen Erscheinungen kehrten nicht wieder, der Patient kam zur vollen Genesung.

In neuerer Zeit hat man mehrfach versucht, statt der ja doch nur mit wenig Recht sogenannten „physiologischen" Kochsalzlösung andere, mannigfacher zusammengesetzte Flüssigkeiten zur Infusion zu verwenden. Schücking benützte eine Lösung, welche 8‰ Kochsalz und 0·33‰ Natriumsaccharat enthielt, und erzielte sowohl bei subcutaner als intravenöser Injection unmittelbaren, ja lebensrettenden Erfolg in einigen Fällen schwerer acuter Anaemie.

Aus dem Vorangehenden lässt sich mit wenigen Worten Folgendes als Ergebnis herausschälen:

a) Die Indication für Transfusion und Infusion bietet entweder eine durch kein anderes Mittel zu stillende Blutung oder der einer schweren Blutung folgende collapsähnliche Zustand, in welchem der Radialpuls fadenförmig oder gar nicht fühlbar, die Respiration flach und unregelmässig, die Reflexerregbarkeit sehr vermindert oder erloschen sind.

b) Ist die Gefahr so gross, dass jede Verzögerung verhängnisvoll werden könnte, so macht man die subcutane oder intravenöse Injection oder die rectale Eingiessung von physiologischer Kochsalzlösung oder Natriumsaccharatlösung und wiederholt bei sich erneuerndem Collaps dieselbe mehrere Male.

c) Ist genügend Zeit übrig, sind alle Materialien in einwandsfreier Beschaffenheit und ein völlig gesunder Blutspender zur Stelle, so ist die intravenöse Transfusion defibrinierten Blutes anzuwenden.

4. Diätetische Behandlung.

Hat der Patient die Gefahr, an den unmittelbaren Folgen der Verblutung zu Grunde zu gehen, überstanden, so muss die Therapie die Bemühungen des Organismus, das Blut zu regenerieren, möglichst fördern, vor allem jede Störung von diesen Vorgängen fernhalten.

Aus den obigen Angaben über die hochgradige functionelle Schwäche aller Organsysteme bei der schweren acuten Anaemie ergiebt sich von selbst der Grundsatz der äussersten körperlichen Schonung. Die Bedeutung der psychischen Ruhe ist schon mehrfach betont worden und ihr ist nach

Möglichkeit zunächst durch sorgfältige Wahl eines geeigneten Krankenzimmers, der pflegenden Personen u. s. w. Rechnung zu tragen.

Aus den geschilderten Veränderungen des Herzens folgt ohne weiteres, dass jede Muskelthätigkeit, die für den Patienten eine Anstrengung bedeutet, und die eine unmittelbare Erhöhung der Pulsfrequenz oder gar leichte Dyspnoe veranlasst, streng vermieden werden muss. Deshalb sind anfänglich nicht nur in Rücksicht auf eine mögliche Wiederkehr der Blutung, sondern auch wegen der Gefahr des Herzcollapses ärztliche Untersuchungen, die ein Aufrichten oder schwierige Lagerung des Patienten nötig machen, aufs äusserste einzuschränken oder ganz zu unterlassen.

Besondere Aufmerksamkeit muss der Arzt von dem Zeitpunkte ab entfalten, wo das anfängliche nützliche Ruhebedürfnis des Kranken aufhört und einem Gefühl wiedergewonnener Kraft Platz macht, das durchaus nicht den wirklichen Fähigkeiten entspricht und zu verhängnisvollen Zwischenfällen Veranlassung geben kann. Vom ersten selbständigen Aufrichten bis zum Verlassen des Bettes und dem ersten Spaziergang hat der Arzt darüber zu wachen, dass keine Ansprüche an die Muskelkraft gestellt werden, auf die das Herz noch mit einer abnormen Erregtheit antwortet.

Die Frage der Ernährung macht bei acut Anaemischen im allgemeinen keine besonderen Schwierigkeiten, wenn nicht der Sitz der Blutung (Magen-Darmblutungen) ausserordentliche Massregeln vorschreibt. Der manchmal geradezu qualvolle Durst unmittelbar nach der Blutung dauert zumeist 1—2 Tage an und ist durch häufige kleine Gaben kühler Getränke oder Eispillen zu stillen. Von der raschen Zufuhr grösserer Mengen Flüssigkeit ist nach inneren Blutungen unter Umständen ein Wiederaufleben derselben, in allen Fällen aber eine zu plötzliche Belastung des Kreislaufes zu befürchten. Schon im Beginn soll man den Durst zur Einführung von Nahrung, insbesondere kühler Milch benützen. Zu warnen ist vor dem frühzeitigen Gebrauch von concentrierten Alkoholicis, von starkem Kaffee oder Thee; selbst bei dem Genuss von Fleischsaft, der immer grössere Verbreitung in der Krankenpflege gewinnt, konnte ich ungünstige, den Kranken selbst sehr belästigende Erregungen des Herzens beobachten, wenn er concentriert und in zu kurzen Zwischenräumen dargereicht wurde. Dem oft schon nach wenig Tagen sich einstellenden Heisshunger ist natürlich nicht ohne weiteres nachzugeben, sondern eine Beschränkung in der Menge und in der Art der Speisen innezuhalten; häufige Darreichungen kleinerer Portionen sind selteneren grösseren Mahlzeiten vorzuziehen. Der Uebergang von der flüssigen Kost zur normalen Ernährungsweise vollzieht sich ganz allmählich. Zunächst verwende man mit Milch zubereitete Reis-, Gries-, Mondaminspeisen; dann folgt leichtes Gebäck, wie gerösteter Zwieback, Cakes,

Bisquits; Eier, weich gekocht oder hart und fein gewiegt; dann gebe man Fett, lediglich als Butter, rein oder auch in Gemüsen, Spargel, Spinat, Blumenkohl. Von Fleisch zuerst gewiegter Schinken, weisses Fleisch und Wild, anfänglich am besten in der Suppe, klein geschnitten.

Neben der Ernährung spielen die mechanischen Heilmethoden bei der acuten Anaemie nur eine sehr geringe Rolle und sind sogar bis zur Erlangung einer grösseren Widerstandsfähigkeit durchaus zu vermeiden.

5. Medicamentöse Behandlung.

Medicamente sind im allgemeinen durchaus entbehrlich; allenfalls kann eine Anorexie oder Dyspepsie auf einen geringen Säuregehalt des Magensaftes (s. oben) bezogen und demgemäss ihre Beseitigung durch Acidum muriaticum versucht werden. Wenn begleitende Symptome, z. B. Neuralgieen, allgemeine nervöse Übererregbarkeit, die Anwendung geeigneter Medicamente nötig machen, so ist bei der Dosierung stets Rücksicht auf die besonders grosse Empfindlichkeit des anaemischen Organismus zu machen und die Dosen demnach entsprechend geringer zu bemessen.

Die **Darreichung von Eisen** spielt bei den acuten Anaemieen zwar nicht die grosse Rolle wie bei anderen anaemischen Zuständen; da jedoch diese wichtige und schwierige Frage hier zum ersten Male in diesem Buche berührt wird, sei es gestattet, den heutigen Stand der Lehre schon hier kurz zu kennzeichnen.

Man darf behaupten, dass heute wohl kaum über irgend einen anderen Punkt eine solche Einmütigkeit unter den Ärzten besteht wie darüber, dass das Eisen in manchen anaemischen Zuständen ein wirkliches Heilmittel ist, welches auch ohne anderweitige therapeutische Massnahmen seine günstige Wirkung offenbart. Das lehren hundertfältige Beobachtungen der praktischen Ärzte seit Generationen, das wird immer und immer wieder in den Krankenanstalten durch sorgfältige Untersuchungen von neuem festgestellt. Man hat sich bemüht, alle möglichen Irrtümer in diesen Beobachtungen auszuschalten, indem man z. B. die Besserung durch genaue Feststellung der Erhöhung der Blutkörperchenzahl und des Haemoglobingehaltes bestätigte; man verglich ferner die Resultate bei den mit Eisen und den nach anderen Methoden behandelten Kranken und sah den Vergleich zu Gunsten der ersteren ausfallen; oder man behandelte denselben Patienten erst eine Zeitlang ohne Eisen und konnte constatieren, dass eine erhebliche und rasche Besserung erst begann, wenn Eisenmedicamente gereicht wurden (v. Ziemssen, Graeber, Hale White, Stockman, XIII. Congress für innere Medicin, Nothnagel).

So allgemein nun auch die Eisentherapie von den Ärzten geübt worden ist und wird, so wenig hatte bis vor kurzer Zeit die physiologische und pharmakologische Forschung genügendes Material beigebracht, um die heilende Wirkung dieses Mittels zu erklären. Es ist das Verdienst Bunge's, welcher der medicamentösen Eisendarreichung jeden Wert bestritt und alle Erfolge der Kliniker als auf Suggestion beruhend bezeichnete, die umfangreiche Forschung der letzten zehn Jahre auf diesem Gebiete angeregt zu haben. Wir müssen es uns hier versagen, auf die verschiedenen Phasen dieser Untersuchungen einzugehen, und verweisen auf die umfassende monographische Darstellung, welche Quincke im Jahre 1895 diesem Gegenstand gewidmet hat. In diesem inhaltreichen Werk hat Quincke durch neue Fragestellung den Arbeiten der letzten Jahre ihre Richtung gewiesen, die auch als von Erfolg gekrönt heute bezeichnet werden darf. Aus dieser Periode seien die Forschungen von Macallum, Woltering, Kunkel, W. S. Hall, Gaule, Hochhaus und Quincke, Hofmann hervorgehoben, denen wir den sicheren Nachweis der von Bunge heftig bestrittenen Thatsache verdanken, dass Eisen, sowohl in anorganischen als organischen Praeparaten und in medicamentösen Dosen verabreicht, vom Darm resorbiert wird. Wir wissen nunmehr, dass sowohl beim Menschen (Hofmann), als bei den geprüften Versuchstieren, Ratten, Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen, vornehmlich das Duodenum, in geringerem Masse auch das Jejunum, sowie der Magen (Hari) befähigt ist, das Eisen zu resorbieren. Wir wissen ferner, dass das resorbierte Eisen auf dem Wege der Lymphbahn in den Kreislauf gelangt und sehr schnell zum grössten Teil in der Milz aufgespeichert wird; ein kleiner Teil wird auch von den Leberzellen und dem Knochenmark aufgenommen. Auch über die Ausscheidung des Eisens werden wir durch die erwähnten Arbeiten belehrt, welche übereinstimmend feststellen, dass besonders dem Colon, in geringerem Masse auch dem Rectum, sowie nur zu einem unbedeutenden Anteil den Nieren die Aufgabe zufällt, das Eisen wieder zu eliminieren. Die geringe Ausscheidung des Eisens durch den Harn erklärt es auch, dass man so lange Zeit die Resorption des Metalles geleugnet hat.

Mehr als die Sicherstellung dieser wichtigen Facta ist allerdings der Forschung bisher nicht geglückt, und man darf nicht verkennen, wie wenig die Kenntnis von den Wegen der Resorption und der Ausscheidung des Eisens uns darüber zu belehren vermag, ob und wie das vom Organismus aufgenommene Eisen assimiliert und zur Bereitung des Haemoglobins verwertet wird. Am wenigsten wahrscheinlich ist es, dass das in Milz und Leber abgelagerte Eisen direct zum Aufbau des Haemoglobins verbraucht wird, viel plausibler erscheint die zuerst wohl von v. Noorden mit aller Schärfe ausgesprochene Annahme, dass das medicamen-

töse Eisen direct einen Reiz auf die Function der blutbildenden Organe ausübe.

Bunge hat zwar in neueren Arbeiten (vgl. Häusermann) den Nachweis der Resorption anorganischer und organischer Eisenpraeparate durch den Darm als erbracht anerkannt, aber auf Grund seiner Tierversuche giebt er einen heilenden Einfluss des medicamentösen Eisens auf anaemische Zustände nicht zu; nur das in den Nahrungsmitteln enthaltene Eisen ist nach seiner Ansicht im stande, den Haemoglobinbestand des Blutes zu erhöhen. Bunge-Häusermann's Versuche beziehen sich vornehmlich auf Tiere, welche durch ausschliessliche Darreichung eisenarmer Nahrung (Milch und Reis) anaemisch gemacht wurden. In den anaemischen Zustand gebracht, erhielten die Tiere nun neben der eisenarmen Nahrung noch medicamentöses Eisen, die Anaemie wurde dadurch aber nur wenig gebessert. Eine gemischte Kost von normalem Eisengehalt vermochte dagegen die Haemoglobinarmut in kurzer Frist zu beseitigen. Das Gleiche fand Bunge bei Tieren, die durch fortgesetzte Blutentziehungen anaemisch gemacht worden waren.

Diese Tierversuche können natürlich nur als Beweis für die Unwirksamkeit des Eisens in denjenigen, immerhin recht seltenen Formen von Anaemie angesehen werden, welche eine ähnliche Pathogenese haben. Dass es aber manche anaemische Zustände giebt, in welchen das Eisen versagt, wie z. B. die progressive perniciöse Anaemie, ist von den Klinikern jederzeit wohl eingeräumt worden. Dagegen bedeuten Bunge's Versuche nur wenig für die überwiegende Mehrzahl der anaemischen Zustände und stehen mit den klinischen Beobachtungen nur zum geringen Teil in Einklang, mit den meisten, namentlich denen über Chlorose, in Widerspruch. Bei chlorotischen Individuen kann ja die Erkrankung nur in Ausnahmefällen auf eine unzweckmässige, ungenügend Eisen darbietende Ernährung zurückgeführt werden, und ebensowenig pflegt ihr Zustand durch besonders ausgewählte eisenreiche Nahrungsmittel gebessert zu werden, während die üblichen medicamentösen Eisendarreichungen, ohne jede Änderung der Ernährung, sehr bald einen völligen Umschwung herbeiführen.

Für die Praxis ergiebt sich aus diesen Forschungen die Forderung, die verschiedenen Formen der Anaemie nach dieser Richtung auseinanderzuhalten und diejenigen Zustände, bei denen die Eisentherapie unnütz oder entbehrlich und durch eine zweckmässige Ernährung zu ersetzen ist, zu trennen von denen, bei welchen nur die medicamentöse Eisendarreichung mit oder ohne Änderung der Diät den Haemoglobinbestand des Körpers auf die Norm zu bringen vermag.

Was nun die acute posthaemorrhagische Anaemie anbetrifft, so gehört diese zweifellos zu denjenigen Zuständen, bei denen eine gemischte

Kost, eventuell unter besonderer Bevorzugung von eisenreichen Vegetabilien, Eiern und Fleisch, sehr schnell die Regeneration des Blutes bewerkstelligen hilft. Eger, der hierüber specielle Tierversuche angestellt hat, hebt aber hervor, dass der Zusatz von medicamentösem Eisen zu der eisenreichen Nahrung die Besserung immerhin noch zu beschleunigen vermochte. Man wird daher gut thun, da ja die Eisenmedication, von etwaiger Idiosynkrasie abgesehen, bei rationeller Darreichung keinesfalls schädlich wirken kann, in solchen Fällen acuter posthaemorrhagischer Anaemie, in denen der Ersatz des Haemoglobins verzögert erscheint, die Heilung mit Hülfe von Eisenpraeparaten zu beschleunigen.

Für den Erfolg jeder Eisentherapie sind die Art und die Menge, in welchen das Metall verabreicht wird, von grösster Bedeutung. Gerade in neuester Zeit ist gegenüber dem maasslosen Angebot immer neuer complicierter organischer Eisenpraeparate von vielen Seiten mit Nachdruck darauf hingewiesen worden, wie günstige Erfolge die älteren Ärzte mit den anorganischen Praeparaten, besonders dem Ferrum reductum, Ferrum carbonicum etc., erzielt haben. Es muss aber zugegeben werden, dass unter den neueren Praeparaten eine ganze Anzahl zu finden sind, die, im Gegensatze zu den alten, Magen und Darm der Patienten nur wenig reizen und auch angenehm und anregend im Geschmacke sind. Für die Art und den Grad der definitiven Wirkung kann ein grosser Unterschied zwischen beiden Classen nicht bestehen, denn die meisten der „organischen“ Eisenverbindungen: Albuminate, Peptonate, werden im Darm zu Oxyden umgewandelt und unterliegen somit keinen anderen Resorptionsbedingungen wie die von vornherein als anorganisch in den Magen eingeführten Verbindungen. Nur einige hochconstituierte Verbindungen, wie das Haemoglobin selbst, oder ihm nahestehende (z. B. Ferratin, Carniferrin und viele andere) halten selbst im Darm das Eisenmolekül fest und scheinen besonders gut resorbiert zu werden (Quincke).

Es ist nicht möglich, dass ein Arzt über alle die zahlreichen Praeparate, die die Industrie anbietet, ausreichende Erfahrungen besitzt. Es wäre daher ungerecht, wollte ich hier diejenigen hervorheben, die ich oft mit Erfolg angewendet habe. Es genügt, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die alten Mittel der Pharmakopoe (Pilul. Blaudii, Tinctura Bestuscheffi u. s. w.) zweifellos die günstigsten Wirkungen auszuüben vermögen. Ihre Übelstände suchen die modernen Zusammensetzungen zu vermeiden; dabei ist aber zu beachten, dass manche von ihnen, um genügend Eisen einzuführen, in Dosen gegeben werden müssten, die nicht mehr indifferent für Magen und Darm, besonders aber nicht für den Geldbeutel sind.

Schon von den älteren Klinikern ist als eine notwendige Bedingung für die Wirksamkeit der Eisenbehandlung bezeichnet worden, dass nicht

zu geringe Mengen des Metalles genommen werden. Die neueren Autoren geben im allgemeinen etwa 0·1 *gr* metallisches Eisen als die wünschenswerte wirksame Tagesdosis an. Quincke und v. Noorden zeigten in einer umfangreichen Tabelle, in welcher Menge von jedem der anorganischen und organischen Eisenpraeparate 0·1 *gr* Eisen enthalten ist. Von den hochconstituierten stehen das Carniferrin und das Ferratin obenan; von ersterem enthalten 0·33 *gr*, vom zweiten 1·54 *gr* 0·1 Eisen.

Dieselbe Menge ist enthalten in:

0·10 Ferr. hydrog. reduct.,
0·16 Ferr. sulfurat.,
2·80 Tct. ferr. chlorat.,
7·00 Tct. ferr. pomata,
25·00 Liq. ferr. albuminat. (Pharm. Germ.),
3—4 Pilul. ferr. aloët.,
5 Pilul. Blaudii.

In Rücksicht darauf, dass der innerliche Gebrauch von Eisen häufig Magenbeschwerden — Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Appetitlosigkeit, Brechneigung — hervorruft, ist der Versuch gemacht worden (Glaevecke), das Medicament subcutan einzuverleiben. Das dabei verwendete Praeparat war Ferr. citricum oxydatum, die Injectionen geschahen in die Nates oder die dicke Rückenmuskulatur und erzeugten nur einen geringen brennenden Schmerz und eine 24 Stunden andauernde Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle. Die Heilerfolge waren nach des Verfassers und einiger anderer Kliniker Berichten denen der stomachalen Anwendung des Eisens mindestens gleichwertig. Dennoch hat sich diese Methode nicht eingebürgert, vor allem wohl, weil man in neuerer Zeit genügend Praeparate zur Verfügung hat, die selbst bei empfindlichen Individuen den Magen in keiner Weise belästigen. Nach Lewin können übrigens die erwähnten gastrischen Beschwerden selbst bei subcutaner Application des Eisens eintreten. — Man vermeidet diese unerwünschten Nebenwirkungen am besten, wenn man das Eisen, in welcher Form auch immer, stets kurze Zeit nach den Mahlzeiten, niemals auf leeren Magen, einnehmen lässt.

B. Die einfache chronische Anaemie.

Wenn man bei der Betrachtung der chronisch-anaemischen Zustände von der Chlorose und der Biermer'schen Anaemie absieht, so bilden alle übrigen nur einen Nebenbefund, eine Begleiterscheinung anderer gleichzeitig bestehender pathologischer Zustände, und man fasst sie daher unter der Bezeichnung „symptomatische Anaemie" zusammen. Diese Gruppierung deckt sich nur zum Teil mit derjenigen, die gewisse anaemische Zustände als Folge anderer Organ-, beziehungsweise Constitutionskrankheiten abzweigt und daher von secundärer Anaemie spricht. Denn sowohl die acute posthaemorrhagische, als die schwere Bothriocephalus-Anaemie, vielleicht auch die Chlorose wären in gewissem Sinne ebenfalls als secundäre Krankheiten zu bezeichnen; aber es ist bei ihnen eine Krankheitsindividualität so ausgesprochen, der anaemische Zustand hat eine so eigenartige Prägung und steht so sehr im Vordergrunde des klinischen Bildes, dass die Anaemie nicht mehr als ein Symptom der Blutung, der Helminthiasis u. s. w., angesehen werden kann, sondern als selbständiges Leiden sich charakterisiert.

In der Einleitung zu diesem Teile des Buches haben wir der Betrachtung über die Entstehung der anaemischen Zustände im allgemeinen die Formel vorangestellt: Ein anaemischer Zustand ist das Ergebnis eines Missverhältnisses zwischen Blutbildung und Blutverbrauch, und je nachdem die Verringerung der ersteren oder die Steigerung des letzteren die Anomalie verschuldet, sprechen wir nach Immermann's Vorgang von einer „hypoplastischen" oder „consumptiven" Anaemie. Wirken beide Factoren miteinander, so spricht man von einer „complexen" Anaemie.

Von der posthaemorrhagischen Anaemie abgesehen, die als der reinste Typus der consumptiven Anaemie erscheint, kommen in praxi wohl nur complexe Anaemieen vor, wenn auch in dem einen Falle die erhöhte Consumption, in dem anderen die beeinträchtigte Blutbildung überwiegenden Einfluss ausübt. Ja in den meisten Fällen sind die pathologischen Vorgänge im Organismus so mannigfache und verwickelte und selbst zum grössten Teil noch in Dunkel gehüllt, dass es nicht ratsam ist, im einzelnen über die consumptive oder hypoplastische Natur der Anaemie ein Urteil zu fällen. Besonders aber ist dabei zu betonen, dass die

verschiedene Pathogenese dem Krankheitsbild keine charakteristischen Züge verleiht, dass also in den jeweiligen Veränderungen des Blutes keinerlei Hinweis auf die Art der Entstehung des anaemischen Zustandes zu finden ist. Hayem hebt deshalb mit Recht scharf hervor, dass es nicht angeht, unter den chronischen Anaemieen nach der Art der Blutveränderungen Gruppierungen zu schaffen; die einzigen Unterschiede, welche vorkommen, sind die des Grades; aber jede Ursache, welche überhaupt anaemisierend zu wirken im stande ist, kann zu Anaemieen leichten oder schweren Grades führen, so dass auch nicht aus der Schwere der Erkrankung ein Schluss auf die Ursache der Blutarmut gezogen werden kann.

Es erscheint deshalb für eine zusammenfassende Besprechung der einfachen chronischen Anaemieen zweckmässig, zwar ihre Pathogenese nach den speciellen aetiologischen Momenten zu sondern, jedoch die Symptomatologie der ganzen Gruppe gemeinsam zu besprechen und nur gewisse Besonderheiten im Blutbefund oder dem klinischen Bilde auch an gesonderter Stelle hervorzuheben.

Die einfache chronische Anaemie findet sich:

α) nach häufiger wiederholten Blutverlusten;

β) bei chronischer Unterernährung, sowie der Einwirkung anderer die Forderungen der Hygiene verletzender Momente;

γ) in Begleitung und als Folge anderer Erkrankungen;

δ) nach acuten und chronischen Vergiftungen.

a) Die Entstehung der einfachen chronischen Anaemie.

α) Die Entstehung der subacuten und chronischen posthaemorrhagischen Anaemie.

Wir haben bei der Besprechung der acuten Anaemie gesehen, dass schon kleine Blutverluste von circa 50 cm^3 merkbare Veränderungen im Blute des Erwachsenen hervorrufen, die allerdings im gesunden Organismus ausserordentlich schnell sich wieder zur Norm ausgleichen. Wenn aber in verhältnismässig kurzem Zeitraume gleich starke, ja selbst schwächere Blutungen wiederholt erfolgen, so reicht die Regenerationsfähigkeit oft nicht aus, und es bildet sich als Folge ein chronisch anaemischer Zustand heraus. Derartige chronische Blutverluste werden durch zahlreiche Ursachen herbeigeführt.

Von anderen seltenen Gelegenheitsursachen abgesehen, sind hier zu erwähnen: 1. Nasenbluten, das in der Regel durch ein Grundleiden, allgemeine Circulationsstörung, Haemophilie, Ulcerationen der Nasenschleimhaut u. s. w. bedingt ist, 2. Lungenblutungen (bei Phthisikern), die sich vor den anderen dieser Gruppe durch ihre Intensität auszeichnen,

3. Blutverluste innerhalb des Darmtractus, herbeigeführt durch Parasiten (Ankylostoma duodenale, Ulcus ventriculi et duodeni, maligne Tumoren, Haemorrhoiden),*) 4. bei Frauen Genitalblutungen, und zwar teils durch abnorme Steigerung der Menstruation, teils durch entzündliche Vorgänge oder Tumoren, namentlich Myome, veranlasst, 5. Blasenblutungen bei Cystitis, Tumoren, 6. die verschiedenen Formen der allgemeinen haemorrhagischen Diathese.

Nur in wenigen Fällen aus dieser Gruppe ist klinisch die Wirkung der Blutung an und für sich ganz rein zu beobachten, denn bei den meisten wird das Bild durch Complicationen, wie Fieber, Unterernährung, Intoxication, verwischt. Eine Reihe von Aufschlüssen giebt uns jedoch auch in diesem Falle das Tierexperiment.

Es liegt auf der Hand, dass für die Wirkung wiederholter Blutungen auf den Organismus zwei Factoren von entscheidender Wichtigkeit sein müssen: 1. die Grösse des einzelnen und des Gesamtblutverlustes, und 2. die Schnelligkeit, mit welcher der eine Blutverlust dem anderen folgt.

Aus den Erfahrungen, über die wir bei der Regeneration des Blutes nach einmaligem Blutverlust berichtet haben, geht hervor, dass selbst sehr grosse Einbussen an Blut vom gesunden Körper in ziemlich kurzer Zeit völlig wieder ersetzt werden. Quincke hat ferner gezeigt, dass man Hunden allmählich, im Verlaufe von 4—5 Monaten, fast das Doppelte ihrer gesamten Blutmenge entziehen und einen vollständigen Wiederersatz des entzogenen Blutes beobachten kann. Die notwendige Voraussetzung für diese völlige Compensation ist, dass zwischen je zwei Blutentziehungen ein Zeitraum liegt, der zu einer völligen Regeneration des Blutes nach der ersten Haemorrhagie ausreicht. Dass beim Menschen die Verhältnisse wohl ganz entsprechende sind, darüber fehlt es zwar an exacten Bestimmungen, aber die häufige klinische Erfahrung, besonders aus den alten Zeiten des Aderlasses, spricht dafür, dass selbst grosse wiederholte Blutverluste keine chronischen Zustandsveränderungen hinterlassen, wenn grössere Zwischenpausen zwischen den einzelnen Haemorrhagien liegen.

Andere Folgen müssen sich naturgemäss geltend machen, wenn es zu einem zweiten Blutverlust kommt, bevor noch die völlige Regeneration des Blutes nach dem ersten vollendet ist, oder wenn gar mehrfach wiederholte Blutungen einander schnell folgen. Unter diesen Umständen können schon erheblich kleinere Gesamtverluste, als in den Quincke'schen Versuchen den Tieren ohne dauernden Schaden beigebracht worden sind, schwere chronische, ja irreparable Schädigungen des gesamten Organismus herbeiführen.

---

*) Zu erwähnen ist hier, dass einige Autoren, z. B. Dunin, auch die Chlorose als eine Folge chronischer kleiner Blutverluste innerhalb des Darmtractus ansehen.

Wie gross die Menge Blutes ist, die ein Mensch in verhältnismässig kurzem Zeitraume durch häufig wiederholte Blutverluste verliert, kann naturgemäss selbst annähernd nicht festgestellt werden. Alexandrow, ein russischer Arzt, der als Phthisiker selbst vielfach Haemoptoe erlitt, hat die jedesmal verloren gegangene Menge Blutes bestimmt und nach seinen Angaben in $6^1/_2$ Monaten circa 20 *kg* Blut, d. h. bei einem Körpergewicht von 65 *kg* ungefähr das Vierfache der gesamten Blutmenge eingebüsst; nach seinem Krankheitsbericht hat er sich darnach wieder gut erholt. Dass fortgesetzte, in nicht zu grossen Zwischenräumen einander folgende Blutverluste, von denen jeder einzelne unschädlich wäre, zu einem chronischen anaemischen Zustand führen müssen, geht aus der Wirkungsweise der Blutung überhaupt, wie wir sie bei der acuten Anaemie kennen gelernt haben, zur Genüge hervor. So lange die jedesmal begonnene Regeneration von neuem immer wieder unterbrochen wird, so lange kann naturgemäss auch das Blut in seinen einzelnen Bestandteilen nicht die vollen Werte erreichen. Sistiert dann endlich die Blutung, so geht die Restitution viel langsamer vor sich als bei gleich schwerer acuter Anaemie. So hat man in Tierversuchen nachgewiesen, dass der Zeitraum bis zur Herstellung der normalen Blutzusammensetzung immer grösser wird, je häufiger sich die Blutverluste wiederholen. Laache hat entsprechende klinische Beobachtungen mit einander verglichen. Er fand z. B. bei einer acuten posthaemorrhagischen Anaemie, dass die Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb von zwei Monaten von 1·6 Millionen bis zur Norm sich erhob, dagegen beanspruchte bei einem Haemorrhoidarier, dessen Anaemie durch jahrelange häufige Blutungen herbeigeführt war, die Umwandlung der Blutkörperchenzahl von 2·6 Millionen in die Normalzahl acht Monate, obwohl neue Blutverluste von Beginn der Behandlung ab nicht wieder auftraten.

Über eine gewisse Grenze ist aber der Organismus überhaupt nicht mehr fähig, die durch die wiederholten Blutverluste gesetzten Alterationen gänzlich auszugleichen. Gerade in dieser Beziehung sind individuelle Verschiedenheiten in ausserordentlich grossen Breiten zu beobachten.

Ist nun die Resistenz des Körpers gebrochen, so bildet sich als Folgezustand eine chronische Anaemie heraus, die von den einfachen chronischen Anaemieen anderen Ursprunges durch keine besonderen Merkmale zu trennen ist, und deren Erscheinungen daher gemeinsam mit denen der ganzen Gruppe später besprochen werden.

β) Die Entstehung der einfachen chronischen Anaemie durch ungünstige hygienische Bedingungen.

Der Gruppe der posthaemorrhagischen Anaemieen, deren Ätiologie und Pathogenese durch klinische Beobachtung und Experiment in jedem wünschenswerten Grade aufgeklärt ist, schliesst sich eine praktisch sehr bedeutsame Reihe anaemischer Zustände an, welche auf die chronische Einwirkung ungünstiger hygienischer Verhältnisse zurückzuführen sind, deren Entstehungsweise aber in den meisten Punkten uns noch dunkel ist. So viel ergiebt sich aus einer sorgfältigen Aufnahme der Anamnese in allen diesen Fällen, dass nicht ein einzelner Factor, sondern mehrere zugleich mitgewirkt zu haben scheinen, die Zusammensetzung des Blutes zu verschlechtern, und es gelingt fast nie, hierbei die Verletzung eines hygienischen Principes als alleinige oder Hauptursache für den anaemischen Zustand nachzuweisen. Das allzuhäufige Beispiel für diese Erkrankungen bietet die Anaemie der Proletarier in den Grossstädten, welche als eine Folge aller der Schädigungen angesehen wird, mit denen die sociale Not auf den Organismus einstürmt: die an Menge und Beschaffenheit unzureichende Nahrung; die allen hygienischen Forderungen spottenden Wohnungsverhältnisse, mit ihrem Mangel an hellem Licht und reiner Luft; die übermässigen körperlichen Anstrengungen, die ungenügende Erholung und neben diesen physischen Schädlichkeiten die psychischen Alterationen der Sorge, des Kummers. Die chronische Einwirkung dieser Summe von Gefahren, die bei praedisponierten Individuen zu Organerkrankungen jeder Art führt, kann selbst die Widerstandsfähigsten in ihrer Gesundheit nicht unerschüttert lassen, und der häufigste Ausdruck hierfür ist eine chronische Anaemie. Wenn diese Beziehungen auch nicht nur jedem Arzte, sondern jedem Gebildeten geläufig sind und selbstverständlich erscheinen, so ist eine exacte wissenschaftliche Analyse derselben bisher nicht geglückt, ja in ganz wesentlichen Punkten bisher noch nicht einmal versucht. Der Hauptgrund für diese auffallende Lücke liegt wohl darin, dass Kranke dieser Art, also einfach anaemische Kranke, ohne irgendwelche Organerkrankungen, einer klinischen Behandlung sich nicht zu unterziehen pflegen, weil sie entweder das Krankhafte ihres Zustandes nicht erkennen, oder ihm nicht genügend Bedeutung beilegen.

Die Thatsache drängt sich aber dennoch dem Arzte und Hygieniker durch ihre Häufigkeit so sehr auf, dass zahlreiche experimentelle Arbeiten dem Studium des Einflusses der einzelnen hygienischen Factoren auf die Blutzusammensetzung gewidmet sind. Es muss aber betont werden, dass wir noch sehr weit von der zureichenden Würdigung des Zusammenwirkens aller der erwähnten Momente entfernt wären, selbst

wenn es gelänge, über jedes einzelne von ihnen sichere Ergebnisse zu erzielen.

Verhältnismässig am meisten ist noch **der Einfluss der unzureichenden Ernährung** auf die Blutbeschaffenheit studiert, weil die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels dieser Frage schon von jeher grosses Interesse entgegengebracht hat.

Bei Tieren und bei Menschen ist in zahlreichen Arbeiten hervorragender Forscher, unter denen vor allen anderen Heidenhain, Panum, C. Voit zu nennen sind, der Einfluss der unzureichenden Ernährung auf den Organismus geprüft worden; und zwar liegen sowohl über Herabsetzung der Menge der Nahrung, als über qualitative Unzulänglichkeit derselben reichliche Untersuchungen vor. Soweit die Haematologie aus diesen Arbeiten directe Förderung erfahren hat, wollen wir im Folgenden auf sie eingehen.

Bemerkenswert sind in erster Reihe die Versuche darüber, wie der Mensch oder der tierische Organismus auf die gänzliche Entziehung der Nahrung reagiert. Bekanntlich wurden in dieser Richtung zahlreiche Ergebnisse an den sogenannten „Hungerkünstlern" gewonnen, welche sich freiwillig eine längere absolute Nahrungsentziehung, bei reichlicher Wasserzufuhr, auferlegten, und so sind wir der Notwendigkeit überhoben, von einigen wenigen Fragen abgesehen, die Resultate von Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen, ein Verfahren, welches, wie mehrfach betont, gerade in der Haematologie zu grossen Irrtümern Veranlassung geben kann.

Wir wollen von den Untersuchungen ausgehen, die Senator und F. Müller an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt angestellt haben, und die sich bekanntlich auf eine absolute Enthaltung von Nahrung, bei beliebigem Genuss von Wasser, bezogen. Bei Cetti dauerte die freiwillige Hungerperiode 10 Tage, und das Körpergewicht sank in dieser Zeit von 57 auf 50·6 *kg*. Die hierbei angestellten haematologischen Untersuchungen beschränkten sich auf die Bestimmung des relativen Haemoglobingehaltes, die Zählung der weissen und der roten Blutkörperchen. Die Zahl der roten Blutkörperchen im mm^3 war am Ende des Versuches um 1 Million höher als am Anfang; die Zahl der Leucocyten erfuhr eine Verminderung von 12.000 auf 4200, der Haemoglobingehalt sank von 115% auf 85—90%. Bei Breithaupt, welcher nur 6 Tage hungerte und 3·5 *kg* abnahm, blieb die Zahl der roten Blutkörperchen etwa unverändert, die Leucocytenzahl sank auf 6500; der Haemoglobingehalt stieg von 107% an auf 130%.

Da diese Resultate von Senator und Müller in vollem Einklang mit zahlreichen früheren Tierversuchen und anderen Beobachtungen an Hungerern stehen, so sind sie ausreichend, um hier zu zeigen, dass die

extremste acute Nahrungsentziehung nicht im stande ist, Oligocythaemie oder Oligochromaemie zu erzeugen. Vielleicht ist hierbei die Thatsache von grossem Einfluss, dass die betreffenden Personen jeden wünschenswerten hygienischen Comfort genossen und auch, da sie ja völlig freiwillig zu den Versuchen sich hergaben, von jeder psychischen Alteration verschont blieben.

Nach einer Richtung jedoch bedürfen die Beobachtungen am Menschen eine Ergänzung durch den Tierversuch; denn nur mit dieser Hülfe war es bisher möglich, ein Urteil darüber zu erhalten, wie bei solchen Hungerversuchen die gesamte Blutmenge sich verhält. Die völlige Übereinstimmung in den Ergebnissen der Tierversuche von Heidenhain, Panum, Voit zeigt in dieser Beziehung deutlich, dass bei den verhungernden Tieren das Blut fast genau proportional dem Körpergewicht in seiner Masse absolute Einbusse erlitten hat. Demnach bleibt das Procentverhältnis der Blutmenge zur gesamten Körpermasse ungestört. Zum Beispiel betrug die Blutmenge bei dem normalen Controlhund Voit's 8·5% des Gewichtes von Eingeweiden und Muskeln, bei dem verhungerten Tier 8·8%. Dabei enthielt das Blut des Versuchstieres 21·75% feste Bestandteile, gegenüber 18·11% des Blutes vom normalen Tier. Ferner war bei diesen Versuchen das relative Verhältnis der wesentlichsten Blutbestandteile zu einander nicht in merkbarer Weise verändert; nur die Trockensubstanz des Serums, und zwar sowohl des Eiweissgehaltes als seiner Salze, erfuhren nach Panum eine Abnahme.

Wenn auch aus diesen Angaben hervorgeht, dass es bei completer Inanition zu einer ziemlich bedeutenden absoluten Verminderung der Blutmenge kommt, so ist es trotzdem nicht angängig, von einer Oligaemie zu sprechen, da ja das betreffende Tier nach der Inanition genau so viel Blut besitzt wie ein normales, gesundes Tier von gleichem Körpergewicht.

Wir können demnach aus dem exacten Experimente beim Menschen und an Tieren den Schluss ziehen, dass die acute völlige Nahrungsentziehung nicht im Stande ist, eine Anaemie zu erzeugen.

Nicht ganz so bestimmt können wir unser Urteil über die Beeinflussung der Blutbeschaffenheit durch subacute oder chronische Unterernährung abgeben. Im Gegensatz zu der absoluten acuten Inanition, deren Erforschung im Grunde genommen doch ein vorherrschend theoretisches Interesse befriedigt, bilden die Untersuchungen über die Folgen einer zeitweiligen oder lang fortgesetzten unzureichenden Ernährung eines der wichtigsten Capitel der praktischen Hygiene und der klinischen Medicin. Es würde den Rahmen der hier gestellten Aufgabe weit überschreiten, wenn wir dieses wichtige Forschungsgebiet hier auch nur

in seinen allgemeinen Grundlinien abzustecken versuchen wollten; es bleibt uns auch hier nur übrig, die Befruchtung, welche der Lehre von den Erkrankungen des Blutes durch diese Arbeiten zu teil geworden ist, zu würdigen.

Gang und gäbe ist die Vorstellung, dass unzureichende Ernährung Blutarmut erzeuge, und sie hat um so fester Wurzel gefasst, als die tägliche Erfahrung zeigt, dass schlecht genährte Menschen fast ausnahmslos auch sehr blass sind, und weil a priori ja auch der Zusammenhang zwischen der Unterernährung und der Anaemie ganz plausibel erscheint. Nach der Immermann'schen Determination wäre in dieser Form der Anaemie gewissermassen das Gegenstück zu der acuten posthaemorrhagischen Anaemie zu sehen und sie als reinster Typus der „hypoplastischen" Anaemie zu bezeichnen.

Eingehende Beobachtungen am kranken Menschen und im Tierexperiment zwingen jedoch dazu, diese Vorstellung aufzugeben.

Wohl zuerst hat Sahli und nach ihm Laache, Oppenheimer und andere darauf hingewiesen, dass sich häufig bei Kranken mit sehr blasser Haut und Schleimhaut Blut von normalem Haemoglobingehalt und Körperchenzahl findet. Diese Thatsache ist jederzeit von neuem zu erhärten und besonders häufig an Kranken zu constatieren, die durch irgend ein Grundleiden, z. B. Tuberculose, zu erheblicher Abmagerung gekommen sind.

Schon diese Beobachtungen genügen, um die Beziehungen zwischen Ernährungszustand und Blutbeschaffenheit als durchaus nicht so innig klarzulegen, wie man sie anzunehmen leicht geneigt ist.

Die Lösung dieser Fragen haben schon vor geraumer Zeit, lange vor den Klinikern, die Physiologen angebahnt. Sie haben gelehrt, dass nicht so sehr eine zu geringe Nahrungsmenge, als vielmehr ganz bestimmte qualitative Unzulänglichkeit der Ernährung von ungünstigem Einfluss auf die Beschaffenheit sind. Verdeil hat schon 1849 demonstriert, dass Hunde, mit Brot gefüttert, ganz erheblich weniger Eisen in der Blutasche aufweisen, als wenn sie eine reichliche Fleischnahrung erhalten. Später haben Voit und seine Schule (cf. Ssubottin) allgemein den Satz aufgestellt, dass der Haemoglobingehalt des Blutes schwankt je nach dem Eiweissgehalt der Nahrung.

Diese Untersuchungen nahm in neuerer Zeit v. Hösslin wieder auf. Zunächst bestätigte er in Monate lang fortgesetzten Versuchen, dass eine chronische, selbst hochgradige Unterernährung an sich zwar das Körpergewicht ausserordentlich herabdrücken kann, dass aber die Blutwerte bei einem so ernährten Tier von denen eines physiologisch ernährten nicht übertroffen werden.

Von zwei Hunden gleichen Wurfs und reiner Race fütterte er den einen (Anfangsgewicht 3·2 *kg*) von Beginn an nur mit einem Drittel der Nahrungsmenge des anderen (3·1 *kg*). Am 56. Tage wog der letztere 11·6 *kg* und hatte 10·2% Haemoglobin. der andere wog 5·5 *kg* und hatte 11·2% Haemoglobin. Nach vier Monaten waren die Zahlen:

		Kg	Hb.	Rote Blutkörperchen
	I	23·4	14·9	6·82 Millionen
	II	8.5	16·0	7·97 „
Nach $1^1/_2$ Jahren	I	30·3	17·6	8·3 Millionen
	II	9·5	15·5	7·3 „

Es ist klar, dass Versuche in dieser Richtung am Menschen nicht angestellt werden können. Die, welche Grawitz an sich selbst und einigen anderen gesunden Individuen ausgeführt hat, waren natürlich nur von sehr kurzer Dauer, so dass die vorübergehende Unterernährung nicht einmal zu einer Gewichtsabnahme der Versuchspersonen führte.

Weiterhin hat v. Hösslin den Einfluss qualitativer Unterernährung studiert und durch seine Tierversuche gezeigt, dass erhebliche Unterschiede in der Blutzusammensetzung im Sinne einer Haemoglobinverarmung **nur durch den verschiedenen Gehalt der Nahrung an Eisen,** nicht, wie man früher glaubte, an Eiweiss, bedingt seien. In den letzten Jahren hat die lebhafte Discussion über die Eisentherapie eine grosse Zahl von Arbeiten desselben Inhalts gezeitigt (Bunge, Kunkel u. A.), und in Bestätigung der Hösslin'schen Resultate zeigte sich vielfach, dass durch eisenarme Nahrung, z. B. durch eine über die Zeit der physiologischen Lactation hinaus fortgesetzte ausschliessliche Milchernährung, Anaemieen selbst schweren Grades erzeugt werden.

Von einem wohl einzig dastehenden analogen Falle beim Menschen berichtet Häusermann. Er hatte Gelegenheit, einen 18 Jahre alten Gewerbeschüler zu beobachten, welcher nie etwas anderes als Milch genossen hatte; hin und wieder hatte er wohl den Versuch gemacht, Brot und Obst zu essen, jedoch konnte er sich nicht daran gewöhnen; gegen Fleisch, Eier, Butter, Käse, Gemüse hatte er eine unüberwindliche Abneigung. Der gesammte Habitus dieses Mannes war ein ausgesprochen anaemischer: Blassgelbliches Aussehen, kalte Füsse und Hände, leichte Ermüdbarkeit, leichte Erregbarkeit des Pulses. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 5,000.000, der Haemoglobingehalt 60% Gowers.

Auf dieser Grundlage erklärt sich sicherlich der grösste Teil der „Anaemieen durch Inanition" durch eine zu geringe Aufnahme solcher Nahrungsmittel, aus denen der Körper seinen Eisenbedarf vorzugsweise deckt, also namentlich durch den Mangel an Fleisch. Dieses als das relativ teuerste Nahrungsmittel kann die ärmere Bevölkerung sich nur in unzureichender Menge, oft auch gar nicht beschaffen; und das gleiche gilt in den Städten von den eisenreichsten Vegetabilien, als Spinat, Spargel, Obst. In dieser Thatsache werden wir eine der wichtigsten Ursachen der Proletarieranaemie zu erblicken haben. — —

Ein zweiter Factor, welchem gemeinhin ein grosser Einfluss auf die Blutbeschaffenheit a priori beigemessen wird, ist das **Licht.** Oft hat man gerade in Bezug hierauf das Haemoglobin dem Chlorophyll an die Seite setzen wollen und die Vermutung ausgesprochen, dass ebenso wie jenes bei Lichtabschluss sich nicht bilden kann, so auch die Haemoglobinbildung der Anregung durch das Tageslicht unbedingt bedarf. Man sah einen Beweis für diese Anschauung eben in der Thatsache, dass die Bewohner lichtarmer Wohnungen häufig blass und anaemisch sind. Auch in diesem Punkte haben die Forschungen der letzten Jahre gezeigt, dass diese Vorstellung durch nichts zu begründen ist, im Gegenteil exacten Beobachtungen direct widerstreitet. Schoenenberger hat jüngst in einer umfangreichen Monographie unser Wissen über die physiologischen Wirkungen des Lichtes zusammengefasst und im besonderen auch der Frage über die Wirkungen des Lichtabschlusses auf das Blut seine Aufmerksamkeit zugewendet. Schoenenberger führt zwei Beobachtungen an, die besser als jeder Laboratoriumsversuch uns zeigen, dass selbst langdauernder Abschluss des Lichtes, wenn im übrigen die Lebensbedingungen nicht ungünstige sind, dem Organismus keinen Nachteil zufügt. Schoenenberger hat von einer grösseren Zahl von Tierärzten über den Gesundheitszustand von Pferden sich berichten lassen, welche 10—24 Jahre ununterbrochen, ohne jemals wieder von einem Strahl der Sonne getroffen zu werden, in Bergwerksschächten arbeiteten. Nach diesen Berichten bewahrten die Pferde einen ausgezeichneten Gesundheitszustand, und niemals ist eine Erkrankung, die auf Lichtmangel zurückzuführen gewesen wäre, beobachtet worden. Derselbe Autor erwähnt ferner den Bericht des Arztes der Nansen'schen Nordpolarexpedition, Dr. Blessing, welcher über Blutuntersuchungen während dreier langer Polarnächte von je 140—150 Tagen berichtet und ausdrücklich hervorhebt, dass weder ein anaemischer Zustand sich ausgebildet hat, noch überhaupt Schädigungen des Organismus während dieser langen Entbehrung des Lichtes beobachtet wurden. Wenn also von anderen Polarreisenden berichtet worden ist, dass die Mitglieder der Expeditionen unter dem Einfluss der Polarnacht eine grüngelbe Gesichtsfarbe bekamen und auch andere Störungen ihres Gesundheitszustandes erlitten, so geht aus Blessing's Angaben hervor, dass nicht dem Lichtmangel, sondern anderen hygienischen Unzuträglichkeiten, vielleicht der Kost, die Schuld an den pathologischen Veränderungen beigemessen werden muss.

Nach diesen beiden grossen Beobachtungsreihen, die ja bezüglich der Dauer und der Intensität des Lichtabschlusses Extreme bedeuten, wie sie im alltäglichen Leben gar nicht vorkommen, erscheint eigentlich jedes Tierexperiment nach dieser Richtung hin überflüssig. Erwähnt sei deshalb nur kurz, dass Schoenenberger einige Kaninchen 30—40 Tage

bei absoluter Dunkelheit liess. Er konnte dann die überraschende Thatsache constatieren, dass das Gesamtblut während dieser Zeit progressiv eine mässige Zunahme an Zellen und festen Substanzen zeigte; die mikroskopische Untersuchung des Blutes bot keine bemerkenswerte Abweichung von der Norm. Nach diesem Material werden wir also der Annahme, Mangel des Lichtes könne zu der Entstehung einer Anaemie beitragen, entgegentreten müssen.

Ein ungünstiger Einfluss auf den Gesundheitszustand der Bewohner entspringt zweifellos der **verdorbenen Luft** in den Wohnungen der armen Bevölkerung in Stadt und Land. Wir nennen die Luft verdorben, wenn ihr gasförmige Bestandteile beigemischt sind, welche den Geruchsinn beleidigen oder sogar direct die Atmungswege reizen. Wenn wir von den durch gewerbliche Betriebe herbeigeführten Verunreinigungen der Luft absehen, so wird die grösste Bedeutung den aus den Abfallstoffen des menschlichen Haushaltes herrührenden Zersetzungsproducten in dieser Beziehung zukommen. Insbesondere sind hier Schwefelwasserstoff, Ammoniak, flüchtige Fettsäuren zu nennen, die nach Flügge oft in so geringen Mengen der Luft beigemischt sind, dass sie chemisch gar nicht nachgewiesen werden können, wohl aber den Geruchsinn noch empfindlich belästigen. Wie die ungünstigen Wirkungen der verdorbenen Luft auf den Gesundheitszustand des Menschen erklärt werden müssen, ist auch noch keineswegs klargestellt. Zwar stellt sich in verdorbener Luft häufig ein Gefühl des Ekels ein; die Respiration wird flacher, indem man unwillkürlich auf diese Weise die Aufnahme der üblen Dünste auf das geringste Mass zu beschränken sucht. Aber diese Sensationen stumpfen sich ja ziemlich schnell ab, und sehr häufig nehmen selbst sehr empfindliche Personen einen schlechten Geruch, dem sie dauernd ausgesetzt sind, überhaupt nicht mehr wahr, und auch ihre Atmung ist eine normal tiefe. Es ist aber wohl nicht ganz auszuschliessen, dass die gasförmigen Beimengungen der Luft, wenn sie auch in so sehr geringen Mengen in ihr enthalten sind, bei langer Dauer der Einwirkung die Blutzusammensetzung zu schädigen vermögen.

Genaues wissen wir in dieser Beziehung nicht; und so müssen wir am Schlusse dieses Abschnittes uns bescheiden, noch einmal die unbezweifelbare Thatsache hervorzuheben, dass lediglich eine dauernde und schwere Verletzung der hygienischen Grundregeln bei zahlreichen Individuen einen chronisch anaemischen Zustand erzeugt, ohne dass wir uns immer über die Art seiner Entstehung bestimmt Rechenschaft geben können; die bei weitem grösste Bedeutung kommt wohl der unzureichenden Ernährung zu.

γ) Die Anaemie als Begleiterscheinung und Folge anderer Krankheiten.

Die innigen Wechselbeziehungen, welche das Blut zu allen Organsystemen des Körpers unterhält, bringen es mit sich, dass kaum ein umfangreicher oder erheblicher pathologischer Vorgang im Körper sich abspielt, ohne dass auch das Blut in irgend welcher Weise beeinflusst wird. Wenn auch bisher die Hoffnung sich nicht erfüllt hat, dass für bestimmte Krankheitsformen bestimmte Veränderungen der Blutzusammensetzung sich aufdecken lassen und daraus diagnostische und prognostische Momente abzuleiten sein würden, so haben doch die einschlägigen Untersuchungen bei acuten und chronischen Krankheiten in dieser Richtung so viel positive Ergebnisse gezeitigt, dass die Klinik auch weiterhin eine wichtige Aufgabe darin sehen muss, dieses Material, vielleicht mit Hülfe verfeinerter Methoden zu vervollständigen, abzurunden und ihm so auch erhöhte praktische Bedeutung zu verleihen.

Von den Veränderungen, welche das Blut unter dem Einfluss anderer Krankheiten erleidet, kann jedoch nur ein geringer Teil als anaemische bezeichnet werden; denn in vielen Zuständen verändert sich das Blut zwar in gewissen chemischen und morphologischen Eigenschaften, aber sein Bestand an Haemoglobin erfährt keine Abweichung von der Norm. In letzter Linie, durch secundäre Einflüsse, kann allerdings wohl jede Krankheit anaemisierend wirken, aber es heben sich doch einige bestimmte pathologische Zustände hervor, bei denen mit einer gewissen Regelmässigkeit oder in besonders hohem Grade anaemische Beschaffenheit des Blutes sich findet.

Wenn wir zunächst ganz allgemein die Schädlichkeiten, durch welche Krankheiten anderer Organe die Beschaffenheit des Blutes verschlechtern können, uns vor Augen führen, so spielen auch hierbei die in den beiden vorigen Capiteln behandelten Ursachen der Anaemie eine bedeutende Rolle. Vor allem ist ja, von ganz vereinzelten Krankheiten abgesehen, fast immer mit dem Kranksein eine Herabsetzung der Nahrungsaufnahme verbunden. Diese gehört teils zum Wesentlichen des Grundleidens selbst, z. B. bei den Erkrankungen der Verdauungsorgane, oder wird durch die als Folge der Bettruhe, des Fiebers u. s. w. eintretende Appetitstörung bedingt. Die Wirkung dieser relativen Inanition, die wir im vorigen Abschnitt genauer besprochen haben, wird natürlich durch das Zusammenwirken mit anderen Schädlichkeiten noch wesentlich erhöht.

Eine kleine Reihe von Krankheiten führt häufig zu mehr oder minder schweren Blutverlusten (vgl. S. 41), und es wird dadurch der

oben ausführlich geschilderte posthaemorrhagische anaemische Zustand herbeigeführt, der nun noch durch die Blutläsionen anderen Ursprungs gesteigert wird.

Wenn wir an anderer Stelle die Entstehung anaemischer Zustände durch Einbusse am Blutgewebe selbst besprochen haben, so erschien die Verknüpfung zwischen Ursache und Folge die denkbar engste und durchsichtigste. An diese Gruppe schliessen sich nun diejenigen Anaemieen an, welche wir den pathologischen Verlusten des Körpers an anderen wertvollen Substanzen folgen sehen. In erster Reihe lenkt sich hier unsere Aufmerksamkeit auf Vorgänge, wo subacut oder chronisch ebenfalls ein hoch organisiertes, zellenreiches Material in grösseren Mengen dem Organismus entzogen wird. Hierher gehören zunächst langdauernde **Eiterungen,** durch welche fort und fort dem Körper wichtige Bestandteile verloren gehen, zumal da der Aufbau dieser Materie eine grosse Summe von Spannkräften erfordert. Es bedarf keines Beweises, dass in dem Haushalt des Organismus ein erheblicher Fehlbetrag erzeugt wird, wenn er solch hochwertiges Material in grossen Mengen producieren muss und es ohne eigene Verwertung einbüsst. Auch reichlicher Verlust an zellfreier, aber chemisch hochstehender Substanz, z. B. an Eiweiss, bei der Albuminurie oder Exsudatbildung muss zu ähnlichen Folgen führen.

Aber nicht so klar wie bei den Blutverlusten liegt die Verbindung zwischen der Ursache, dem Verlust an Zellen und Säften, einerseits und der Folge, dem anaemischen Zustand, zu Tage; ausserdem fehlen uns hier fast ganz die experimentellen Untersuchungen, aus denen wir so reichliche Belehrung bei der Besprechung der posthaemorrhagischen Zustände schöpfen konnten. Die Frage liegt zudem hier viel verwickelter; denn die Wirkung des Verlustes an Zellsubstanzen pflegt ja nur einen Teil und vielleicht einen verhältnismässig unbedeutenden Teil der Gesamtwirkung der eiterigen Processe auszumachen. Wenn man sich aber vergegenwärtigt, welche grosse Mengen von Zellmaterial bei diesen dem Körper endgültig verloren gehen, so scheinen dieselben an Masse vielfach den bei acuten, subacuten oder chronischen Haemorrhagieen gesetzten Substanzverlusten überlegen zu sein. Wenn natürlich auch bei der posthaemorrhagischen Anaemie die verloren gegangenen roten Blutkörperchen in erster Reihe entscheidend für die Entstehung der Blutarmut sind, so ist ein Vergleich doch immerhin statthaft, da die weissen Zellen des Eiters durch ihren hohen Nucleïngehalt ebenfalls als Zellen hohen biologischen Wertes sich kennzeichnen. Zu dieser directen Einbusse des Körpers in seinem Bestande tritt nun noch ferner die ausserordentliche Inanspruchnahme des Knochenmarkes, welches bei lange unterhaltener Eiterung wesentlich erhöhten Anforderungen zu genügen hat. Man kann sich der Meinung nicht verschliessen, dass unter einer längeren

Dauer dieses Zustandes die physiologische Function des Knochenmarkes, die Blutneubildung, leiden muss. Eine wertvolle Stütze für diese Anschauung finde ich in neuen Beobachtungen von Roger und Josué, welche bei experimenteller Staphylococceninfection der Versuchstiere das Knochenmark histologisch untersuchten und fanden, dass unter dem Einflusse des Eitererregers das Fett im Mark erheblich schwindet und die Zellen proliferieren; und zwar herrschen hierbei die neutrophilen granulierten, besonders die mononucleären, vor; die eosinophilen werden relativ gering an Zahl. Wir erkennen also bei den eiterigen Processen — abgesehen von den Wirkungen des Fiebers und der Bacteriengifte, die wir an anderer Stelle besprechen — zwei Momente, welche wir in Beziehung zu der consecutiven Anaemie zu bringen haben: den Verlust an hochwertigem Material und die Überanstrengung des wichtigsten blutbereitenden Organes.

Was von der Bedeutung der Eiterungen für die Entstehung anaemischer Blutbeschaffenheit als Wirkung des blossen Substanzverlustes gilt, kann auch auf ähnliche Vorgänge bezogen werden. Hierzu gehören die **Spermatorrhoë, Lactorrhoë,** reichlicher Epithelverlust und Schleimabgang bei Katarrhen der Respirationsorgane oder des Darmtractus. Ebenso steht der erhöhten Inanspruchnahme des Knochenmarkes hier die überaus gesteigerte Thätigkeit der Drüsensecretion gegenüber; es addiert sich also auch hier zu dem Stoffverbrauch eine Verschwendung von Kraft, da die erhöhte Zellthätigkeit in keiner Weise dem Organismus zu gute kommt.

Hieran schliessen sich eng die Verluste des Körpers an wertvollen, aber nicht organisierten chemischen Substanzen, insbesondere die **Albuminurie.** Die Wechselbeziehungen zwischen der Albuminurie und der Blutbeschaffenheit haben schon die älteren Forscher, Andral und Gavarret, Frerichs, Cohnheim und Lichtheim u. a., zu grossen Untersuchungen angeregt, aber besonders in den letzten Jahren sind über diesen Gegenstand zahlreiche Arbeiten geliefert worden, von denen wir auf die von Hammerschlag, Dieballa, Askanazy Bezug nehmen wollen.

Dieballa ist aus einer grösseren Reihe von Bestimmungen zu Durchschnittszahlen gekommen, die geradezu eine Proportion zwischen dem Grade der Albuminurie und der Hydraemie erkennen lassen. Aber so einfach, wie es dem flüchtigen Nachdenken erscheinen möchte, sind diese Beziehungen keinesfalls, was man desto schärfer erkannt hat, je genauer man in das Detail dieser Untersuchungen eingegangen ist. Der Verlust an Eiweiss durch den Harn ist nur in wenigen Fällen so bedeutend, dass die Stoffwechselbilanz dadurch negativ wird; der Verlust kann durch die Nahrungsaufnahme leicht ersetzt werden. Dennoch sehen wir in vielen

solchen Fällen unzweifelhaft Anaemie sich herausbilden. Eine unangreifbare Erklärung hierfür ist allerdings bisher noch nicht geglückt, so dass manche Autoren nur durch Complicationen, wie Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen u. s. w., die Anaemie aus der Albuminurie erklären zu können glauben; andere wieder greifen auf toxische Wirkungen zurück, welche die durch die mangelhafte Function der Nieren im Kreislauf zurückgehaltenen Stoffe auf das Blut ausüben sollen.

Wenn auch die Erklärung für die Thatsache der Entstehung der Hydraemie aus der Albuminurie Schwierigkeiten bereitet, diese selbst kann dadurch nicht erschüttert werden. Dass nun die Hydraemie als solche auf die roten Blutkörperchen direct schädigend wirkt und so zu einer wahren Anaemie im Sinne einer absoluten Verminderung des Haemoglobins führt, darauf haben wir an anderen Stellen schon mehrfach hinzuweisen Gelegenheit gehabt.

Ein Symptom, welchem allgemein die grösste Bedeutung für die Entstehung anaemischer Zustände beigelegt wird, ist das **Fieber.** Es ist nun auch eine alltägliche Erfahrung, dass eine ganze Reihe acuter und chronischer fieberhafter Krankheiten die klinischen Zeichen einer Anaemie hervorruft. Gar nicht so selten wird hierbei allerdings die Anaemie durch vasomotorische Einflüsse vorgetäuscht, aber auch häufig genug bestätigt die specielle Untersuchung des Blutes die Haemoglobinverminderung. Wenn nun auch die Haemoglobinbestimmungen nicht eindeutig sind und namentlich durch Schwankungen in der Wasseraufnahme und der Wasserabgabe gerade in fieberhaften Zuständen starke vorübergehende Ausschläge des Haemoglobinwertes herbeigeführt werden, so giebt es doch eine Reihe von Thatsachen, die auf eine wirkliche Einbusse an Haemoglobin im Fieber hinweisen. Hierher gehört vor allen die Hydrobilirubinurie. Mit aller Schärfe hat wohl zuerst Viglezio den Standpunkt vertreten, dass die Menge des Urobilins ein Mass für die zerstörende Wirkung ist, welcher die roten Blutscheiben durch infectiöses und toxisches Material ausgesetzt sind. Auch Hoppe-Seyler, welcher bei starker localer und allgemeiner Tuberculinreaction Icterus und erhöhte Hydrobilirubinausscheidung durch den Harn beobachtete, sieht hierin den directen Beweis, dass Tuberculin in fiebererzeugenden Dosen auf den Blutfarbstoff zerstörend wirkt.

Wenn nun auch die Verschlechterung der Blutzusammensetzung unter dem Einflusse des Fiebers sichergestellt ist, so erübrigt es sich nicht, klarzulegen, welchem Factor hierbei die entscheidende Rolle zufällt. Nach dem heutigen Stande der Forschung müssen wir in dieser Frage

ähnlich vorgehen wie in der Frage der Beziehungen zwischen fieberhaften Krankheiten und Eiweisszerfall. Hier haben zahlreiche zuverlässige Untersucher bekanntlich gezeigt, dass die **Temperaturerhöhung** an sich nur zum geringen Teil den erhöhten Stoffverbrauch bedingt. Ganz analog hat man auch versucht, durch künstliche Hyperthermie einen Hauptfactor des Fiebers für sich in seiner Wirkung auf die Blutbeschaffenheit zu studieren. Nach den Beobachtungen von Breitenstein, A. Loewy u. a. scheint die künstliche Überhitzung die Qualität des Blutes gar nicht zu verändern, sondern nur durch vasomotorische Einflüsse eine andere Verteilung der Blutflüssigkeit und der körperlichen Elemente zu bewirken. Nur Ziegler und Werhowsky berichten, bei Tieren, die sie verschieden lange Zeit (2—29 Tage) in Bruttemperatur gehalten hatten, eine enorme Zunahme des Haemosiderin in Knochenmark und Milz als ein Zeichen erhöhter Haemoglobinzerstörung gefunden zu haben.

Wir müssen uns aber stets bewusst bleiben, dass die durch Erhöhung der Aussentemperatur oder durch den Wärmestich künstlich erhöhte Eigenwärme des Tieres durchaus nicht mit dem Fieber identisch ist, und dass die bei derartigen Versuchen gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres als Beiträge zur Analyse fieberhafter Zustände angesprochen werden dürfen. Nur mit Hülfe **toxischer** Substanzen können wir experimentell Fieber erzeugen, und nur die so erzielten Erfahrungen haben ausschlaggebenden Wert für die Auffassung des natürlichen pathologischen Vorganges. In dieser Hinsicht sind besonders die Proteïne und die Stoffwechselproducte der Bacterien in ihrer Wirkung auf den menschlichen und tierischen Organismus auf das eifrigste studiert worden; vor allem wurden mit Hülfe von Koch's Tuberculin die meisten diesbezüglichen Erfahrungen gesammelt. Auch der Haematologie ist aus diesen Arbeiten mancher Gewinn erwachsen.

Der Einfluss der Bacteriengifte auf das Blut äussert sich, abgesehen von einer directen Anaemisierung, in Änderungen der Leucocytenzahl, Erhöhung oder Herabsetzung seines Wassergehaltes oder Modificationen der Blutverteilung; das sind alles Momente, deren Beziehung zur Anaemie an anderen Stellen gewürdigt worden ist.

Wir können an dieser Stelle die bedeutsamen und interessanten Beobachtungen über die chemotactischen Wirkungen der Bacteriengifte, welche Hyper- und Hypoleucocytose zur Folge haben, nur erwähnen und verweisen in dieser Beziehung auf Teil I dieses Bandes. Ferner streifen wir hier nur die Untersuchungen, welche eine Beschleunigung der Lymphcirculation durch Bacterientoxine, z. B. Tuberculin, Pyocyaneusgift (Gärtner und Roemer), nachweisen; schliesslich haben wir die Ergebnisse von Bouchard, sowie von Charrin und Gley zu erwähnen, welche zeigen, dass in Bacterienextracten, z. B. des Pyocyaneus, sowohl Stoffe

enthalten sind, welche die Erregbarkeit des vasodilatatorischen Centrums herabsetzen, als auch solche, welche das Gegenteil bewirken.

Die Untersuchungen über anaemisierende Wirkung der Bacteriengifte, welche uns hier an erster Stelle interessieren, sind vorläufig noch sehr spärlich. Fischel und Adler beobachteten einen Fall von schwerer Anaemie, bei welchem sie kurz ante mortem einen Streptococcus im Blute fanden. Die Verfasser gewannen aus dem ganzen klinischen Verhalten die Vorstellung, dass der gesamte, etwa ein Vierteljahr lang dauernde Krankheitszustand eine Septicaemie war, bei welchem das Symptom der schweren Anaemie am meisten im Vordergrund gestanden hatte. Sie prüften daher die toxischen Eigenschaften des isolierten Coccus genauer und verwendeten sterilisierte Bouillonculturen, welche sowohl das Gift der Zellleiber als die Stoffwechselproducte enthielten, zu intravenösen Injectionen bei Kaninchen. Das Ergebnis war ein rapides Absinken der Blutkörperchenzahl des Versuchstieres innerhalb weniger Tage (von 6,000.000 auf 1,300.000 in 7 Tagen). — Ähnliche Beobachtungen machte Finkelstein in einem Falle von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Hier fanden sich im Blut, kurz ante mortem, nur ausserordentlich wenig rote Blutscheiben, die überdies zumeist sehr blass und schlecht färbbar waren; daneben reichlich völlig ausgelaugte Schatten. Ausserdem waren nach Färbung mit Carbolfuchsin schon mikroskopisch, sowohl frei im Blut, als ganz besonders in den entfärbten Blutscheiben, Diplostreptococcen zu constatieren, die durch das Culturverfahren als echte Streptococcen sich erwiesen. — E. Grawitz konnte einen Fall acutester Streptococceninfection beobachten, in welchem die zerstörende Wirkung des Streptococcengiftes eine ganz enorme Erythrocytolyse zu Wege brachte, so dass bei einer völlig gesunden Frau nach Verlauf von wenigen Stunden nur noch 300.000 rote Blutkörperchen gefunden wurden. Bianchi-Mariotti prüfte in ähnlicher Weise die Wirkung von den Bacterien des Typhus, der Cholera, des Milzbrandes und vom Pyocyaneus und fand, dass die Haemoglobinmenge nach der Injection der Stoffwechselproducte der Mikroorganismen stets abnahm, und dass diese Abnahme in directem Verhältnisse zu der Menge der injicierten Substanzen zu stehen schien.

Diese Beobachtungen haben einen analytischen Wert zunächst wohl nur für haemoglobinaemische Processe, aber indirect kann man aus ihnen die Anschauung ableiten, dass die Bacteriengifte vielleicht in viel geringeren Dosen bei der eigentlich anaemisierenden Wirkung des Fiebers den wichtigsten Factor bilden.

Wenn wir uns nun im Speciellen zu denjenigen Erkrankungen wenden, welche erfahrungsgemäss besonders häufig zu anaemischen Zu-

ständen führen, so spielen wohl die **Krankheiten der Verdauungsorgane** die grösste Rolle.

Wohl jede Erkrankung des Intestinaltractus, wenn sie nicht von einer zu geringen Intensität ist, hat eine Verschlechterung der Blutmischung zur Folge. Katarrhe und die verschiedenartigen Entzündungen des Magens und Darmes, das Ulcus ventriculi oder duodeni, die chronische Obstipation, die acuten und chronischen Infectionskrankheiten im Bereiche der Verdauungsapparate, die Tumoren, die nervösen Magendarmaffectionen, schliesslich die Haemorrhoiden, sie alle sind zweifellos häufig die Ursache anaemischer Zustände. Diese Wirkung ist, von den selteneren Complicationen durch Blutung und Eiterung abgesehen, in der Hauptsache durch Beeinträchtigung der Ernährung, sowie durch das Auftreten toxischer Producte im Magendarmcanal herbeigeführt.

Die Störung der Ernährung kann einmal schon durch die verminderte Esslust bedingt sein, welche die Menge der Nahrung stark herabsetzt. Aber ferner wird die eingeführte Nahrung bei vielen Magendarmkranken gar nicht voll verwertet wie beim Gesunden; denn erstens ist die zur Resorption und Assimilation notwendige Umwandlung der gesamten Nahrung oder bestimmter Arten der Nahrungsstoffe häufig eine unvollkommene, weil die Verdauungssäfte nicht in normaler Weise secerniert werden, und zweitens ist die Resorption ebenfalls stark beeinträchtigt. In manchen Fällen trägt eine sehr erhöhte Peristaltik des Darmes dazu bei, die Störungen der Verdauungsthätigkeit und der Resorption noch zu vermehren. Die Folge dieser drei Momente ist eine relative Inanition, über deren Bedeutung für die Pathogenese der Anaemieen wir oben ausführlich gesprochen haben.

Gewöhnlich mit diesen Störungen vereinigt, seltener für sich allein, stehen toxische Vorgänge innerhalb des Darmcanals.

Es handelt sich um Producte der im Darm sich abspielenden Zersetzungsvorgänge von Nahrungsstoffen oder vielleicht auch von Secreten der Darmschleimhaut. Es liegen bisher nicht genügend Untersuchungen vor, um mit Sicherheit sagen zu können, ob das Blut schon durch die unzureichende Entleerung der normalen Fäulnisproducte eine Verschlechterung erfahren kann, dadurch, dass diese in erhöhter Menge resorbiert werden, oder ob nur durch eine von der Norm abweichende Zersetzung der Ingesta die schädlichen Substanzen gebildet werden. Vanni hat in dieser Richtung einen experimentellen Beitrag geliefert, indem er bei Hunden und Kaninchen künstlich Koprostase erzeugte. Er fand nun, wenn die Kothstauung nur wenige Tage angehalten hatte, eine constante Verminderung der Blutkörperchenzahl, dagegen fast gar keine Veränderung des Haemoglobingehaltes; Vanni entnimmt daraus den Beweis für

eine haemolytische Wirkung der durch die Kothstauung zur Resorption gelangten Gifte.

In denselben Anschauungen bewegen sich eine ganze Reihe namhafter Forscher, die den intestinalen Ursprung der Chlorose vertheidigen und annehmen, dass durch die vom Darme aus gesetzten Autointoxicationen nicht nur das circulierende Blut in seiner Zusammensetzung verschlechtert, sondern sogar die Blutbildung gehemmt werde. Die Beweise für diese Anschauung werden hauptsächlich aus den nicht zu leugnenden Erfolgen der Laxantien bei manchen Chlorosen entnommen; bei dem häufigen Versagen dieser Behandlungsmethode stehen sie aber noch auf schwachen Füssen. Auch im übrigen liegt bisher zu wenig positives Material vor, welches die Lehre von der Entstehung einer anaemischen Blutbeschaffenheit aus intestinaler Autointoxication über die Bedeutung einer Hypothese hinaus erhebt.

(Über die Bedeutung, welche die atrophierenden Processe der Darmwandungen in der Pathologie der Anaemieen spielen, vgl. das betreffende Capitel der progressiven perniciösen Anaemie.)

Zu den Magendarmerkrankungen gesellen sich andere Krankheitszustände, mit denen in grosser Häufigkeit und oft in schwerstem Grade Anaemieen verknüpft zu sein pflegen. In erster Reihe ist hier die **Syphilis** zu nennen. Indem wir an dieser Stelle ausser Acht lassen, welche aetiologische Bedeutung die Syphilis auch für die Biermer'sche Anaemie zu haben scheint, müssen wir hervorheben, dass sie in allen ihren Stadien anaemische Zustände zu erzeugen vermag. Grassi und Laache und viele andere Autoren haben diese Beziehungen genauer studiert. Es geht aus ihren Beobachtungen hervor, dass schon der Ausbruch der Primärsymptome eine wahre Anaemie herbeiführen kann; in der Regel bleibt allerdings in diesen Stadien das Blut unverändert. Die secundäre Syphilis geht schon viel häufiger mit einer Herabsetzung der Blutkörperchenzahl und des Haemoglobingehaltes einher, welche gewöhnlich so lange andauert, als die Syphilissymptome florid sind. Die Anaemieen, welche wir gar nicht selten in tertiären Stadien der Syphilis, beziehungsweise bei Individuen, welche vor langer Zeit syphilitisch inficiert gewesen sind, antreffen, gehören zu den schwersten derartigen Blutveränderungen. Auf Grund des allgemeinen klinischen Verhaltens werden sie sogar häufig der Biermer'schen Anaemie fälschlich zugerechnet, und in dem diagnostischen Abschnitte werden wir ihnen ganz besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben.

Bei einer Krankheit, über deren Ätiologie unsere Kenntnisse noch so unzureichend sind, und die einer experimentellen Erforschung bisher fast völlig sich verschlossen hat, müssen wir zur Erklärung ihrer Erschei-

nungen Analogieen mit anderen Krankheitsformen heranziehen. Gemäss den Erfahrungen bei den Infectionskrankheiten, deren Erreger bekannt sind, wird man wohl gegenwärtig allgemein geneigt sein, auch die anaemisierende Wirkung der Syphilis einem specifischen Gift der Krankheit zuzuschreiben.

Viel durchsichtiger ist die Entstehung anaemischer Zustände durch die **Malaria.** Die directe Vernichtung massenhafter roter Blutkörperchen durch die specifischen Parasiten muss selbst in uncomplicierten Fällen notwendigerweise zu Anaemie führen, wenn die Infection nicht frühzeitig erkannt und zweckmässig behandelt wird oder der eingeleiteten Therapie widersteht. Von den Complicationen der Malaria ist besonders das Schwarzwasserfieber, bei dem das Blutgewebe in grösstem Umfange acut zerstört wird, eine Quelle von Anaemieen schwersten Grades. — Vielleicht gelingt weiteren Forschungen der Nachweis, dass die Malaria-Plasmodien neben ihrer Fähigkeit, die Erythrocyten direct zu vernichten, auch noch toxische Substanzen producieren, die ebenfalls anaemisierende Wirkung besitzen.

Eine weitere grosse Gruppe von Krankheiten, bei denen wir mehr weniger schwere Zeichen der Anaemie fast regelmässig finden, sind die **Tumoren.** Wenn wir uns darüber, ob und wie eine Tumorart die Zusammensetzung des Blutes beeinflusst, Rechenschaft geben wollen, so müssen wir alle Besonderheiten und Complicationen ausschalten. Z. B. kann ja ein Tumor indirect auf die Blutzusammensetzung dadurch ungünstig wirken, dass er durch seine Localisation ein wichtiges Organ, etwa die Trachea oder die Lungen, comprimiert und so schwere Respirationsstörungen hervorruft, welche Blutveränderungen nach sich ziehen. Selbstverständlich muss ferner jeder Tumor, der im Knochenmark seinen Sitz hat und dieses in grösserem Umfange verdrängt, in verhängnisvoller Weise die Blutbeschaffenheit ändern, auch wenn er nach seiner histologischen Structur zu den benignen zu rechnen ist. Ferner können wir für unsere Betrachtung an dieser Stelle nicht Tumoren heranziehen, die, wie z. B. Uterustumoren, zu schweren häufigen Blutungen führen. Dasselbe gilt von den Endstadien mancher Geschwulstformen, welche durch Jauchung und Eiterung den Organismus erschöpfen.

Von diesen Gesichtspunkten geleitet, hat Bierfreund eine grosse Zahl von Fällen untersucht und uns wertvolles Material zur Besprechung der Fragen geliefert. Aus seinen Tabellen geht deutlich hervor, dass benigne, nicht complicierte Tumoren, selbst wenn sie durch ein rasches Wachsthum oder erhebliche Grösse sich auszeichnen, die Blutbeschaffenheit gar nicht beeinflussen. Dagegen geht aus einer grösseren Beobachtungsreihe über maligne Tumoren, die weder durch ihren Umfang, noch durch ihre Localisation, noch durch irgendwelche Complicationen ausgezeichnet waren (z. B. Sarkome des Hodens oder einzelner Röhren-

knochen, Mammacarcinom u. a.), hervor, dass diese Geschwülste ihre Bösartigkeit auch dadurch beweisen, dass sie den Haemoglobingehalt ganz beträchtlich, durchschnittlich um 15 Hundertteile des Fleischl'schen Haemometers, gegenüber dem Normalwert herabsetzen. Handelt es sich aber um Tumoren von erheblicher Grösse oder rapidem Wachstum, dabei ohne wesentliche Functionsstörung oder jauchigen Zerfall, so ist die Oligochromaemie noch erheblich stärker ausgeprägt, und die Haemoglobinwerte weichen fast um das Doppelte als die der ersten Kategorie von dem normalen Durchschnitt ab.

Charakteristisch für den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten sind in dieser Beziehung weitere Beobachtungen Bierfreund's. Er untersuchte die Haemoglobinwerte bei den durch Operation zu beseitigenden Tumoren vor der Operation, bestimmte die durch den Blutverlust bei der Operation herbeigeführte Herabsetzung des Blutfarbstoffes und controlierte, innerhalb welcher Frist das Blut seine vor dem chirurgischen Eingriff ermittelte Färbekraft wieder erreichte. Es zeigte sich nun durchweg, dass die Blutregeneration nach der Operation der benignen Tumoren, selbst wenn ein grosser Blutverlust stattgefunden hatte, nicht mehr Zeit in Anspruch nahm als bei einer gleich schweren uncomplicierten, acuten posthaemorrhagischen Anaemie, dass dagegen die Regeneration ganz erhebliche Verzögerung bei den malignen Geschwülsten aufwies.

Diese Unterschiede zwischen den beiden Arten krankhafter Geschwülste sind so in die Augen springend, dass wir eine geradezu specifische Beeinflussung der Blutzusammensetzung durch die malignen Tumoren anzunehmen berechtigt sind. Eine ähnliche Differenz haben ja auch die Untersuchungen über den Stoffwechsel solcher Patienten gegeben. Auch durch eine erhöhte Stickstoffausscheidung, also durch eine Steigerung des Eiweisszerfalles (Fr. Müller, G. Klemperer), zeichnen sich die bösartigen Tumoren vor den gutartigen aus.

Wir werden, so unklar auch die Ätiologie der Tumoren uns noch ist, in der die malignen Geschwülste begleitenden Anaemie den Effect specifischer toxischer Substanzen zu sehen haben. Diese sind es ja auch, welche die starke Steigerung des Eiweisszerfalles herbeiführen, und die in dem Coma carcinomatosum das klassische Bild einer wahren allgemeinen Vergiftung erzeugen. Dabei bleibt zunächst noch die Frage offen, ob der anaemische Zustand erst die Folge der gesteigerten Consumption ist oder direct durch das Gift des Tumors erzeugt wird. Fälle, in denen der Tumor noch eine sehr geringe Ausdehnung hat, der Ernährungszustand noch ein sehr befriedigender, die Anaemie aber bereits eine sehr fortgeschrittene ist, kommen nicht selten zur Beobachtung und weisen darauf hin, dass die Blutveränderung direct die Folge der toxischen Wirkung sei. In spä-

teren Stadien wird die Consumption ebenfalls ihre dem Blute schädlichen Wirkungen entfalten.

Grawitz hat versucht, speciell für die Wirkung dieser Gifte auf das Blut unseren Vorstellungen exactere Grundlagen zu geben, indem er aus Tumormassen Extracte herstellte und diese Kaninchen injicierte. Als die Folge dieser Behandlung sah er eine beträchtliche Verdünnung des Blutes durch Wasseranziehung eintreten. Dieselben Substanzen, die beim Versuchstiere die lymphagoge Wirkung in der Richtung zum Blute äussern, verbreiten sich auch beim Kranken von dem Tumor aus stetig, in kleinen Mengen, durch den gesamten Säftestrom und wirken hier ebenfalls wasseranziehend, das Blut verdünnend. Wird schon allein dadurch der relative Haemoglobingehalt herabgesetzt, so tritt noch hinzu die direct anaemisierende Wirkung der Hydraemie. Eine directe Beeinflussung der roten Blutkörperchen des Kaninchens und Zerstörung des Haemoglobins durch die injicierten Extracte konnte Grawitz bei seinen Versuchen ausschliessen; jedoch sind gerade in dieser Richtung Tierversuche für die Pathologie des Menschen, zumal wenn man sich der Immunität der Versuchstiere gegen den Krebs erinnert, wenig beweisend. Ehrlich's neue Untersuchungen über Giftwirkung und seine Erklärung der Disposition durch die Theorie der specifischen Seitenketten des Zellprotoplasmas müssen uns davor warnen, in solchen Untersuchungen aus den Experimenten an einer Tierspecies die Beweise für das Verhalten einer anderen zu entnehmen.

Wie nun auch auf Grund besserer Kenntnisse von dem Wesen der bösartigen Geschwülste später einmal die Erklärung für die sie begleitenden Anaemieen ausfallen wird, die Thatsache, dass eine anaemische Blutbeschaffenheit die Folge eines uncomplicierten Tumors sein kann, und dass die Fähigkeit, einen schweren anaemischen Zustand zu erzeugen, der Geschwulst, der Krankheit selbst innewohnt, dürfte wohl nicht mehr bestritten werden.

Hieran schliesst sich die Besprechung einer weiteren grossen Gruppe von parasitären Erkrankungen, welche beim Menschen häufig anaemische Zustände hervorzurufen pflegen, und bei denen die Entstehung der Anaemie, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch vorwiegend auf die Einwirkung giftiger Substanzen zurückzuführen ist: die mannigfaltigen Formen von **Helminthiasis.** Schon im ersten Teile dieses Bandes wurde darauf hingewiesen, dass die Helminthiasis fast durchweg die morphologische Zusammensetzung des Blutes derart beeinflusst, dass sie eine oft hochgradige eosinophile Leucocytose herbeiführt (vgl. Bücklers). Nach den a. a. O. entwickelten Anschauungen ist in dem Auftreten der Eosinophilie der Beweis zu sehen, dass die Helminthen nicht nur locale Reize auf den Organismus ausüben, sondern auch durch Absonderung löslicher resorbier-

barer, in den allgemeinen Säftestrom übergehender Substanzen in die Ferne und allgemein zu wirken im stande sind. Auf die Wirkung dieser Giftkörper werden wir deshalb diejenigen Fälle von Wurmanaemie zu beziehen haben, für welche eine andere Erklärung nicht näher liegt. Seitdem zuerst Reyher im Jahre 1886 dem Bothriocephalus latus eine toxische, und zwar speciell eine die roten Blutkörperchen zerstörende Wirkung zugeschrieben hat, haben viele Autoren ihre Aufmerksamkeit diesem Thema zugewendet. Lange ist die „Reflextheorie" fast allein herrschend gewesen, welche die vielfachen Krankheitserscheinungen im Gefolge der Helminthiasis durch reflectorische Erregung der Nervencentren erklärt; an ihre Stelle ist nun, entsprechend den Wandlungen der allgemeinen Pathologie auch auf anderen Gebieten, die Lehre von der „Giftwirkung" der Helminthen getreten. Für eine grosse Zahl von Wurmerkrankungen ist diese Theorie auch durch sorgfältige Beobachtungen hinreichend gestützt. Die Reflextheorie ist damit natürlich nicht gänzlich fallen gelassen, sondern nur in ihrer Bedeutung erheblich eingeschränkt worden.

Selbst der Oxyuris vermicularis, der doch allgemein als ein zwar lästiger, aber keineswegs gefährlicher Parasit angesehen wurde, ist sicher nicht frei von Allgemeinwirkungen. Das geht aus Bückler's Beobachtung hervor, welcher bei einer 45jährigen Frau 16% eosinophile Zellen im Blute zählte und als einzigen erkennbaren Grund für dieses abnorme Verhalten die Anwesenheit von Oxyuren finden konnte. Positive Anhaltspunkte über anaemisierende Fähigkeit dieses Wurmes liegen allerdings nicht vor, aber es verdient die grösste Aufmerksamkeit der Paediater, ob nicht manche Anaemie der Kinder lediglich dem Oxyuris vermicularis ihre Entstehung verdanke.

Dass der Ascaris lumbricoïdes, abgesehen von seiner unzweifelhaften, durch mechanische Irritationen des Darmes bedingten Gefährlichkeit, auch Giftstoffe enthält und absondert, ist mit Bestimmtheit nachgewiesen. Huber machte die Erfahrung, dass in dem Leibe der Ascariden eine Substanz von scharfem öligen Geruch enthalten sei. Als er einmal eine Stunde lang makroskopische und mikroskopische Untersuchungen frischer Spulwürmer ausgeführt hatte, stellte sich ein höchst lästiges Jucken an Kopf, Hals und Händen ein, und es bildete sich eine starke Urticaria an Hals und Stirne, Katarrh des rechten Gehörganges und eine heftige Conjunctivitis heraus. Ob diese irritierende Substanz selbst es ist, welche auch die in Begleitung der Ascaris lumbricoïdes vorkommenden anaemischen Zustände verursacht, darüber wissen wir nichts Sicheres, es ist aber höchst wahrscheinlich. Dass für manche Anaemie dieser Parasit mit Sicherheit als Urheber anzuschuldigen ist, geht schon aus den Beobachtungen von Baelz hervor, der durch Abtreibung dieses Wurmes schwere Anaemieen schnell heilen konnte.

Auch dem Echinococcus ist nach Peiper die Fähigkeit der Giftproduction zuzuschreiben, wie aus den zahlreichen Erfahrungen wahrscheinlich wird, dass im Anschlusse an Punctionen der Blase durch Aussickern der Flüssigkeit häufig Urticaria entsteht. Die auf Giftwirkung der Trichine zurückzuführenden Veränderungen des Blutes sind im ersten Teil ausführlicher besprochen worden. Über anaemisierende Fähigkeiten dieser beiden Helminthenarten ist Sicheres bisher nicht ermittelt.

Sehr schwere anaemische Zustände werden durch den Parasitismus der Filaria sanguinis hominis und das Distomum haematobium herbeigeführt; beide kommen im Blute des Menschen vor und erzeugen schwere Haematurie, Chylurie und Diarrhoe. Auch ohne die Annahme toxischer Wirkungen ist demnach die anaemisierende Fähigkeit dieser beiden Parasiten genügend erklärt.

Die sorgfältigsten, zahlreichsten und ergebnisreichsten Untersuchungen liegen über das Ankylostoma duodenale vor. Die bekannte schwere Form der Anaemie, die besonders bei Ziegelarbeitern gefunden wird und als deren alleiniger Urheber das Ankylostoma duodenale seit Griesinger bezeichnet wird, hat allerdings sicherlich eine zweifache Pathogenese: sie kann erstens herbeigeführt sein durch die vom Wurm ausgeübten Blutentziehungen und zweitens durch giftige, von ihm producierte Substanzen. Natürlich ist es denkbar, dass in dem einen Falle die Blutarmut vielleicht lediglich den Haemorrhagieen, im anderen ausschliesslich den toxischen Wirkungen des Wurmes ihre Entstehung verdankt; wenigstens überwiegt nach Leichtenstern's Schilderung in den acuten Fällen das erste, in den chronisch verlaufenden das zweite Moment; im allgemeinen aber wird ein Zusammenwirken beider Factoren anzunehmen sein. Dass die Blutentziehungen, welche der Parasit ausübt, wahrlich nicht zu gering sind, um einen anaemischen Zustand hervorzurufen, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man Sectionsberichte über Fälle von Ankylostomiasis liest, wie sie Ernst geliefert hat. Z. B. beschreibt er in einem Falle den Dünndarm folgendermassen: „Auf der Dünndarmschleimhaut eine ungewöhnlich grosse Menge zähen Schleimes, welche schon im ersten Meter da und dort eine rotbraune Färbung zeigt; dieselbe wird in den folgenden Metern intensiver, so dass vom vierten Meter an der Darminhalt eine gleichmässig dunkle, zähflüssige, chocoladenbraune Masse darstellt, welche Färbung evident von blutiger Beimischung herrührt. Vom zweiten Meter Dünndarm bis zu dem untersten sehr zahlreiche flohstichähnliche Ecchymosen in der Schleimhaut.“ Dieser blutige Inhalt des Darmes besteht nach Ernst und Leichtenstern im wesentlichen aus den Ausleerungen des Wurmes, der sich an den Bissstellen mit Blut vollsaugt. Die genannten beiden Forscher beschreiben weitere mikroskopische Beobachtungen an lebenden Ankylostomen, „wie das allmählich absterbende, bewegliche

Ankylostoma in beinahe regelmässigen Intervallen Wolken, aus roten Blutkörperchen bestehend, durch die bauchige Mundkapsel ausstösst, ähnlich den Rauchwolken, die durch den Schornstein einer Locomotive stossweise entleert werden". Diese Vorgänge sind nach Leichtenstern besonders in frischen Fällen von Ankylostomiasis zu beobachten; in diesen kommt es dann zu schweren blutigen Durchfällen, die hochgradige acute Anaemie erzeugen und unmittelbar zum Tode führen können.

Ist durch die exacten Angaben die Möglichkeit der Entstehung der Ankylostomaanaemie durch acute oder subacute Blutverluste ausser Zweifel gestellt, so ist andererseits auch die Anschauung über die Anaemie durch Giftwirkung des Wurmes wohl begründet. Lussana hat im Jahre 1890 gezeigt, dass aus dem Ankylostoma im Darm seines Wirtes eine giftige Substanz hervorgeht, resorbiert wird und in den Harn übergeht. Wurden Extracte dieses Harnes Kaninchen in die Blutbahn injiciert, so wurde das Blut der Tiere anaemisch verändert. Zur Controle wiederholte Lussana die Versuche mit dem Harn derselben Personen, nachdem die Ankylostomen abgetrieben waren, und konnte nun zeigen, dass der Harn die anaemisierende Wirkung nicht mehr besass. Von anderen Autoren wurden diese Versuche später in vollem Umfange bestätigt. (Wie weit diese Folgerungen durch die neuen Forschungen Bouchard's und seiner Schule über die Giftkörper im normalen Harn an Boden verliert, bedarf weiterer Nachprüfungen.)

Eine weitere Stütze findet die Annahme einer Giftwirkung des Ankylostoma durch die Stoffwechselversuche Bohland's, welche eine erheblich gesteigerte Eiweisszersetzung, sowie eine beträchtliche Erhöhung des respiratorischen Quotienten in zwei Fällen von Ankylostomiasis nachwiesen. Die reinen posthaemorrhagischen Anaemieen sind aber, wie wir oben gezeigt haben (s. S. 18), nicht von einer grösseren Intensität des Stoffwechsels begleitet, während wir sie gerade bei den Anaemieen auf toxischer Basis zu finden pflegen.

In die engste Verbindung zu diesen Arbeiten gehören die Forschungen über die Pathogenese der Bothriocephalusanaemie, welche zu ganz ähnlichen Ergebnissen geführt haben, und die wir deshalb an dieser Stelle besprechen wollen, wenngleich ihr klinisches Bild erst gemeinsam mit der Biermer'schen Anaemie zu zeichnen sein wird. Schon oben erwähnten wir, dass die Gifttheorie der Wurmanaemie (Reyher) ihren Ausgangspunkt von der Bothriocephalusanaemie genommen hat. Eine grosse Anzahl von Autoren (s. Schauman) ist diesen Anschauungen beigetreten. Die experimentelle Erforschung dieser Frage ist zuerst von Vlajeff unternommen worden, der aus dem Bandwurm eine Giftsubstanz zu extrahieren versuchte, jedoch ohne positive Ergebnisse zu erzielen. In jüngster Zeit erst haben Schauman und Tallqvist einen

entscheidenden Beitrag zu diesem Punkte geliefert. Sie stellten Kochsalzextracte oder ähnliche Präparate aus den Bandwürmern her und konnten am Hunde (nicht am Kaninchen), sowohl bei hypodermatischer als auch bei stomachaler Darreichung, zeigen, dass dieser Auszug ausgesprochene globulicide Eigenschaften besitzt, wodurch er beim Versuchstiere eine in kurzer Zeit zum Tode führende Anaemie erzeugt. Im Reagensglas konnten die Verfasser nach dem Vorgange von Ehrlich den Unterschied von Hunde- und Kaninchenblut demonstrieren, indem sie das erstere mit Hülfe des Bandwurmgiftes lackfarben machen konnten, das zweite nicht.

Wir sehen aus dem angeführten Beispiel, dass die Helminthiasis für die Entstehung anaemischer Zustände eine äusserst wichtige Rolle zu spielen scheint, und dass zum grossen Teil toxische Processe es sind, durch welche die Würmer Anaemie beim Menschen erzeugen. — —

δ) Die Anaemie als Folge von Vergiftungen.

Mit wenigen Worten müssen wir hier noch die Entstehung einer einfachen Anaemie durch **Vergiftungen** im engeren Sinne erwähnen. Diejenigen Vergiftungen jedoch, welche für die Haematologie das grösste Interesse bieten, nämlich die durch die sogenannten „Blutgifte" herbeigeführten, bei denen die Blutkörperchen unter dem Einflusse des Giftes direct zerstört werden, sollen erst in dem besonderen Capitel über die Haemoglobinaemie behandelt werden.

Unter allen anderen Giften hat für die Entstehung der Anaemie das Blei zweifellos die grösste praktische Bedeutung. Ebenso wie von einer Bleigicht, Bleiniere, wird häufig auch von „Bleianaemie" gesprochen. Dies ist insofern berechtigt, als man sehr oft bei chronischer Bleivergiftung einen mehr weniger hohen Grad von Anaemie findet (Malassez, v. Limbeck). Es handelt sich bei diesen Zuständen aber keineswegs um irgend eine besonders charakteristische Form der Anaemie, auch nicht um eine directe anaemisierende Wirkung des Metalls. Vielmehr ist die Anaemie erst als eine Folge der schweren Läsionen anzusehen, welche nach Kussmaul und Maier die Schleimhaut des Magens und Darmes bei der Bleivergiftung erfahren.

Wenn auch in der Praxis nicht so häufig vorkommend, so doch das grösste theoretische Interesse erweckend, sind die Arsen-Vergiftungen. Dem Arsen kommt zweifellos die Fähigkeit zu, sowohl die körperlichen Elemente des Blutes direct zu beeinflussen und einen erhöhten und beschleunigten Zerfall derselben zu Wege zu bringen, als auch in ganz specifischer Weise auf das Knochenmark zu wirken. Es erzeugt hier nach Bettmann Veränderungen, welche den bei einfacher Anaemie vor-

kommenden entsprechen. Eine anaemisierende Wirkung des Arsens ist also aus diesen beiden Factoren leicht erklärlich. — Auch im klinischen Bilde jeder schweren und besonders der progressiven perniciösen Anaemie finden wir einige Züge, deren Ähnlichkeit mit denen der Arsenvergiftung frappiert.

Andere Vergiftungen haben für die Entstehung der Anaemie nur geringe praktische Bedeutung. Wenn gelegentlich, z. B. bei Phosphorvergiftungen oder bei chronischem Alkoholismus oder übermässigem Tabakgenuss, anaemische Zustände beobachtet werden, so sind sie wohl nicht durch eine directe Einwirkung des Giftes auf das Blut zu erklären, sondern als eine Folge der Schädigung anderer lebenswichtiger Organe.

b) Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie.

I. Die Veränderungen des Blutes.

Im Vordergrunde unserer Betrachtungen stehen die Veränderungen, die **das Blut** selbst bei der einfachen chronischen Anaemie darbietet. Denn gerade diese sind es, die zum grössten Teil einen zahlenmässigen Ausdruck der Abweichung von der Norm gestatten.

Nur bezüglich der **Blutmenge** müssen wir uns (vgl. Teil I, S. 2 und 3) mit Abschätzungen begnügen. Wir bedienen uns hierzu einfach des Fingerstiches und schätzen je nach der Stärke des Blutaustrittes die Vermehrung oder Verminderung des Gesamtblutgehaltes ab. Man darf dabei aber niemals ausser acht lassen, wie leicht vasomotorische Einflüsse hierin grobe Schwankungen verursachen können, dass ferner gerade in diesem Punkte schon in der Norm grosse individuelle Verschiedenheiten vorkommen. Immerhin lehrt eine häufige Übung dieses Verfahrens, dass die Blutmenge innerhalb der grossen Gruppe der einfachen chronischen Anaemie sehr grossen Schwankungen unterworfen sein kann, eine Erfahrung, welche auch durch die ophthalmoskopische Betrachtung des Füllungszustandes der Netzhautgefässe bestätigt wird.

Selbst wenn wir aber über einfache, leicht ausführbare genaue klinische Methoden zur Bestimmung der Blutmenge am Lebenden verfügten, so wäre eine Verwertung dieser Resultate für die Beurteilung des Grades oder der Art der Anaemie noch problematisch, denn wir sehen häufig sehr schwere Anaemieen mit anscheinend normalem Füllungszustande des Gefässsystems und auf der anderen Seite eine deutliche starke Herabsetzung der Gesamtblutmenge ohne sonstige charakteristische anaemische Veränderungen des Blutes. Hierher gehört die von mehreren Autoren (Stintzing und Gumprecht) supponierte „Oligaemia vera“. Stintzing und Gumprecht nehmen an, es handle sich in ihren Fällen um eine

Herabsetzung der gesamten Blutmenge, eine Hypoplasie des Blutgewebes, und stützen sich dabei auf den allgemeinen äusseren anaemischen Befund, sowie auf die völlig normalen Werte der roten Blutkörperchen, des Haemoglobins, der Trockensubstanz u. s. w. Man wird die theoretische Möglichkeit eines solchen Vorkommens nicht ausschliessen können, aber man ist auch berechtigt, diese Fälle unter die Rubrik „Vasculäre Anaemie" zu rechnen, d. h. sie lediglich als Abnormität der Blutverteilung aufzufassen.

Die **Farbe des Blutes,** wie sie der aus der Fingerstichwunde hervorquellende Tropfen darbietet, unterscheidet sich in leichteren Graden der Anaemie nicht von der normalen; erst in höheren wird die Blässe des Blutes auch dem blossen Auge deutlich. In den schwersten Graden erscheint das Blut nicht homogen, sondern als ein Tröpfchen gelblicher Flüssigkeit, in welchem rötliche Wölkchen in feiner Bewegung erkennbar sind. Man trifft dasselbe Aussehen des Blutes auch in den schweren Graden der perniciösen Anaemie; es ist also nur charakteristisch für einen hohen Grad, nicht für eine besondere Art der Blutarmut.

Viel leichter sind Veränderungen der **Färbekraft des Blutes** durch feinere Untersuchungsmethoden zu messen. Zwar genügt oft dem Geübten schon das einfache Auffangen eines Tropfen Blutes mit etwas Leinwand und die Betrachtung der vom Blut getränkten Partie des Läppchens, um den Grad der etwa bestehenden Haemoglobinverarmung annähernd richtig zu beurteilen. In wichtigeren Fällen wird man aber nach einem zahlenmässigen Ausdruck für die Abweichung von der Norm suchen und sich eines der bekannten Apparate bedienen (vgl. Teil I, S. 11). Durch diese einfachen Methoden wird man, wie wir bereits a. a. O. betont haben, überraschend häufig in der Lage sein, einen ganz normalen Haemoglobingehalt da zu constatieren, wo das ganze Aussehen des Kranken eine Anaemie — selbst schwereren Grades — hatte vermuthen lassen: gar manche überflüssige Eisenverordnung wird auf diese Weise vermieden und die Aufmerksamkeit des Arztes auf das wahre Leiden des Kranken, etwa eine Neurasthenie, eine Magendarmaffection, eine Phthise, gelenkt.

Die Constatierung einer einfachen Anaemie steht und fällt mit der Feststellung einer deutlichen Verminderung der Färbekraft des Blutes, d. h. also im Wesentlichen des Haemoglobingehaltes, durch eine genügend sichere und mittels Controluntersuchungen ausreichend unterstützte Methode. Wo z. B. nach mehrfach von einander unabhängigen Prüfungen mit dem Fleischl'schen Haemometer normale Procentzahlen des Haemoglobins sich ergeben, da haben wir kein Recht mehr, von einer Anaemie zu sprechen, so sehr auch der äussere Aspect des Kranken darauf hinzuweisen scheint. Und ebenso ist das Urteil über den Grad der einfachen Anaemie am zweckmässigsten durch die Haemoglobinometrie, erst in zweiter Reihe durch andere Unter-

suchungen des Blutes und nur zuletzt durch die Prüfung des Allgemeinzustandes des Kranken zu gewinnen. Es muss hier erwähnt werden, dass wohl Hayem zuerst gegenüber den älteren Anschauungen gerade den Haemoglobingehalt als den entscheidenden Gradmesser der Anaemie bezeichnet hat.

Übersehen wir die fast zahllosen Literaturangaben über diesen Gegenstand — hier seien nur die Monographieen von Leichtenstern, Reinert, die Arbeiten von Oppenheimer, Gräber erwähnt — so finden wir die Abweichungen von der Norm in den weitesten Grenzen schwankend. Die beobachteten Minimalzahlen: 18% Fleischl (v. Limbeck), 14% (Stintzing und Gumprecht) beziehen sich auf schwere Kachexien, und namentlich sind es die marantischen Zustände bei malignen Tumoren, ferner die chronischen posthaemorrhagischen Formen, bei denen sehr niedrige Werte vorkommen. Die höchsten Grade der Haemoglobinverarmung treffen wir in solchen Fällen, wo mehrere den Organismus und das Blut krankmachende Ursachen zusammenwirken, also z. B. bei bösartigen Geschwülsten, die durch ihr specifisches Gift, durch schwere Blutverluste und jauchige Processe den Körper zerstören.

Die **Zählung der roten Blutkörperchen,** welcher von den älteren Autoren in der Beurteilung der krankhaften Zusammensetzung des Blutes die erste Stelle eingeräumt worden war, hat gerade durch die Gruppe der einfachen chronischen Anaemie an Wertschätzung etwas verloren. Vornehmlich haben hierzu die gar nicht seltenen Beobachtungen über Fälle von Chlorose beigetragen, in denen bei einer in den Grenzen des Normalen sich haltenden Zahl der roten Blutkörperchen der Haemoglobingehalt ganz erheblich reduciert war. Dieses Missverhältnis zwischen Färbekraft des Blutes und Gehalt an Blutscheiben erreicht nirgends solche Grade als bei der Bleichsucht, und die neueren Forschungen, unter der Führung von Duncan und Gräber, wollen hierin sogar gerade das Charakteristische des chlorotischen Blutbefundes gegenüber dem bei anderen Anaemieen sehen; ja mehrere dieser Autoren bezeichnen als ein Charakteristikum der nicht chlorotischen chronischen Anaemie, dass Haemoglobingehalt und Blutkörperchenzahl in gleichem Masse reduciert seien. Dass aber auch in anderen anaemischen Zuständen als der Chlorose der Parallelismus der Färbekraft des Blutes und seiner Körperchenzahl gestört sein kann, haben wir schon bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie hervorgehoben (vgl. Curve S. 13), und wir sahen, dass bei der Regeneration die Wiederherstellung der Körperchenzahl erheblich schneller vor sich geht als die des Haemoglobingehaltes. Auch unter den einfachen chronischen Anaemieen finden wir nur ziemlich selten, dass die Zahlen der roten Blutkörperchen von der Normalzahl ebensoweit abliegen als die Zahlen des Haemoglobins,

aber die Unterschiede sind doch in der Regel nicht so gross als bei der Chlorose. Aus Laache's reichhaltigem Untersuchungsmaterial ergiebt sich z. B. für die Fälle secundärer Anaemie nach Lungenschwindsucht, dass der Haemoglobingehalt des Blutes im Durchschnitt um 29%, die Blutkörperchenzahl circa um 10% vermindert ist. Am schärfsten tritt diese Differenz in Fall 9 hervor, in welchem die Blutkörperchen etwas über den Durchschnitt erhöht sind (5,148.000), während der Haemoglobingehalt eine Verminderung um 35% erfahren hat. Der oben erwähnte Satz von dem Parallelismus der Blutveränderungen bei der einfachen chronischen Anaemie (Duncan) hält also einer genaueren Prüfung nicht Stich. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann demnach, trotzdem durch den Nachweis der Haemoglobinverminderung eine Anaemie sichergestellt ist, normal sein; zumeist finden wir sie allerdings niedriger; eine Verminderung der Zahl um 50% und noch mehr ist gar nicht selten. Als den extremsten Fall finde ich den von Limbeck geschilderten einer schweren Anaemie, für die eine andere Ursache als die grösste materielle Not nicht zu ermitteln war; die Patientin zeigte bei der Aufnahme 306.000 rote Blutkörperchen im Cubikcentimeter. (Bemerkt sei, dass die Patientin völlig genas und nach mehreren Monaten eine Körperchenzahl von 4,280.000 besass.)

Über das Verhalten des **specifischen Gewichtes** und der **Trockensubstanz** des Gesamtblutes ist an dieser Stelle zu dem, was wir diesbezüglich im allgemeinen Teil gesagt haben, nichts Wesentliches hinzuzufügen. Wir haben dort hervorgehoben, dass diese beiden Werte einen weitgehenden, wenn auch nicht absoluten Parallelismus mit den Zahlen des Haemoglobingehaltes zeigen, so dass also auch sie einen Ausdruck für den Grad der Anaemie abgeben können; manche Autoren bevorzugen sogar zu klinischen Zwecken diese Bestimmungen vor den directen Haemoglobinmessungen, weil bei ihnen entschieden weniger Fehlerquellen unterlaufen als bei der gebräuchlichen Colorimetrie des Blutes.

Die Beziehungen zwischen Haemoglobingehalt und specifischem Gewicht werden durch die Tabellen von Hammerschlag und Dieballa (s. Teil I, S. 13) genügend veranschaulicht; eine Abweichung erfahren diese Zahlen in den Fällen von Anaemie, welche mit Albuminurie und Hydrops verbunden sind; denn hier sind nicht die Erythrocyten allein specifisch leichter, sondern durch die gleichzeitige Erhöhung des Wassergehaltes im Blutserum ist das specifische Gewicht des Gesamtblutes in stärkerem Grade (um 4—5‰) herabgedrückt als der Haemoglobingehalt.

Die Trockensubstanz des Blutes in anaemischen Zuständen haben namentlich Stintzing und Gumprecht, Maxon, Biernacki geprüft, und gerade für die Zustände, welche wir nach unserer Classification der

einfachen chronischen Anaemie zuzurechnen haben, festgestellt, dass dieser Wert nahezu proportional dem Grade der Anaemie abnimmt. Auch die Arbeiten von v. Jaksch, der den Eiweissgehalt nach Kjeldahl bestimmte, hatten dasselbe Ergebnis. Es giebt keine Art der Anaemie, welche durch das Verhalten der Trockensubstanz von anderen sich wesentlich unterschiede, sondern auch diese Prüfungsmethode lehrt uns, in der grossen Reihe der einfachen chronischen Anaemieen nur verschiedene Grade, nicht verschiedene Arten der pathologischen Veränderungen zu unterscheiden.

Einige Zahlenbeispiele nach Stintzing und Gumprecht mögen die maximalen Abweichungen von den Normalzahlen der Trockensubstanz (21·6% für Männer, 19·8% für Frauen) zeigen. Die extremsten Werte finden sich hier ebenfalls bei malignen Tumoren, z. B. in einigen Fällen von Magenkrebs (weibliche Patienten). Es betrug z. B. bei einem Haemoglobingehalt von 14% Gowers die Trockensubstanz („T.“) 8·6%; bei 15% Haemoglobin, 1,400.000 Blutkörperchen war T. = 9·0%; bei 18% Haemoglobin, 1,900.000 rote Blutkörperchen T. = 9·9%.

Für den Eiweissgehalt des Gesamtblutes, der normalerweise 22·62% ausmacht, fand v. Jaksch als Minimalzahlen bei einer Anaemie nach Carcinoma ventriculi 8·46% (T. = 9·99%). —

Eine einzige physikalische Untersuchungsmethode hat in den letzten Jahren gewisse qualitative Unterschiede in den Blutveränderungen bei Anaemieen verschiedenen Ursprunges gelehrt: d. i. die gesonderte Bestimmung des specifischen Gewichtes und der Trockensubstanz des Blutserums.

Wie schon im ersten Teile hervorgehoben worden ist, zeichnet sich das Serum durch eine bemerkenswerte Constanz seines Trockengehaltes im Vergleiche zum Gesamtblut aus, wofür besonders Hammerschlag in Untersuchungen an mehr als 400 Kranken den Beweis geführt hat. In der neuesten Litteratur findet sich allerdings eine Arbeit von Askanazy, welcher im scharfen Gegensatz hierzu in fast allen Fällen von Anaemie eine Zunahme des Wassers im Serum constatierte. Hammerschlag, v. Limbeck, Grawitz heben dagegen nur einzelne Gruppen von einfacher Anaemie hervor, in welchen das Gesetz von der Constanz der Serumzusammensetzung durchbrochen wird. Z. B. fand Hammerschlag bei einer schweren Anaemie unbekannten Ursprunges einen Haemoglobingehalt von 15% Fleischl, eine Erythrocytenzahl von 1,700.000, das specifische Gewicht des Gesamtblutes 1032·5 und dabei eine Serumdichte von 1031, also trotz des hohen Grades der Anaemie keine Spur von Hydrämie des Serums. Dagegen bei einer erheblich schwächeren Anaemie post haematemesin von 25% Haemoglobin und Körperchenzahl = 1,400.000

die starke Herabsetzung der Serumdichte auf 1022. Auch Grawitz fand bei posthaemorrhagischen Zuständen deutliche Herabsetzung der Serumwerte. Nach demselben Autor zeichnen sich die Anaemieen post inanitionem ebenfalls durch eine geringe Dichte des Serums aus. Eine Herabsetzung des specifischen Gewichtes des Serums wird ferner übereinstimmend von allen Autoren für die Fälle von Nephritis angegeben, in welchen es zu Hydrops gekommen ist. Ebenso ist nach C. Schmidt in Zuständen, wo reichliche Ausscheidung von Eiweiss auf intestinalem Wege erfolgt (z. B. Dysenterie), eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes im Serum zu constatieren.

Die Frage, ob innerhalb des gesamten Eiweissgehaltes des Serums Verschiebungen insofern eintreten, dass das procentuale Verhältnis der verschiedenen Eiweisskörper, Albumine und Globuline, sich ändert, ist meines Wissens bisher nicht an genügend grossem Material beobachtet. Nach v. Limbeck schwanken schon die Normalzahlen in sehr grossen Breiten (Globulin 16·9—38·3%, Albumin 61·7—83·1%), und der einzige von diesem Autor gemeinsam mit Pick untersuchte Fall von Anaemie (ohne nähere Bezeichnung) zeigte Werte, welche innerhalb der angegebenen Grenzen fielen.

Das Verhalten der Blutasche bei anaemischen Zuständen ist mehrfach untersucht worden; diesbezügliche Zahlen finden sich in der vielcitierten älteren Arbeit von Becquerel und Rodier, sowie in den aus neuerer Zeit stammenden von Biernacki, Moraczewsky, Coenen. Überblickt man das durch so mühsame Analysen gewonnene Zahlenmaterial dieser Autoren, so zeigt sich keine Constanz der Ergebnisse, welche uns berechtigen würde, Schlüsse für die Pathologie der Anaemie daraus herzuleiten. Becquerel und Rodier selbst, die ein so enormes Material bearbeitet haben, erlebten solche Widersprüche in ihren Analysen, dass sie z. B. auf Grund einiger Analysen chlorotischen Blutes eher geneigt sind, erhebliche Fehlerquellen in der Methodik anzunehmen, als die von ihnen selbst gefundenen Zahlen anzuerkennen. Es scheint wirklich, als ob in der Hämatologie die Schwierigkeit und Mühseligkeit der Untersuchungsmethoden im umgekehrten Verhältnisse steht zu der Verwertbarkeit der mit ihnen gewonnenen Resultate.

Becquerel und Rodier geben für den Eisengehalt anaemischen Blutes an, dass derselbe stets, und zwar proportional dem Grade der Anaemie, herabgesetzt sei; dem normalen Mittel von 0·565 Eisen auf 1000 *gr* Blut steht ein aus 30 Fällen von Anaemie gewonnenes Mittel von 0·366 gegenüber. Biernacki, dessen Normalwerte mit denen der beiden französischen Forscher gut übereinstimmen, giebt an, mehrmals in anaemischen Zuständen, besonders in chlorotischen, normale Eisenwerte gefunden zu haben.

Erwähnen möchte ich noch aus einem vorläufigen Bericht von Jolles, dass dieser Autor mit Hülfe seines mehrfach erwähnten Ferrometers*) mehrere Fälle von Chlorose und Anaemie untersucht hat. Der Eisengehalt des Blutes wird am anschaulichsten, ebenso wie gewöhnlich der Haemoglobingehalt, in Procentzahlen des Normalen ausgedrückt („Ferrometerzahl"). Jolles fand bei zwei Chlorosen von 70, beziehungsweise 55—60% Haemoglobin Ferrometerzahlen von 76·1, beziehungsweise 61·1, also einen ausgesprochenen Parallelismus beider Werte. Das Serum war in diesen Fällen, wie es auch physiologisch stets ist, frei von Eisen. Dagegen ergaben zwei Fälle von „Anaemie" — eine genauere Kennzeichnung derselben fehlt leider — Haemoglobinwerte von 28 und 15% und Ferrometerzahlen von 68·6 und 41·7. Dabei enthielt auch das Serum Eisen in geringen, quantitativ nicht bestimmbaren Mengen. Diesen Untersuchungen mittels des Ferrometers ist es zweifellos beschieden, noch eine grosse Rolle in der klinischen Beobachtung zu spielen.

Nach Biernacki unterscheidet sich das anaemische Blut vom normalen durch eine Erhöhung seines Gehaltes an Wasser, Natrium und Chlor; dagegen war der Gehalt an Kalisalzen, Eisen und Phosphaten erniedrigt; die Verarmung an Kali war in jedem Falle am stärksten. Bezüglich des Phosphor- und des Chlorgehaltes werden die Angaben Biernacki's auch durch Moraczewski bestätigt.

Vielversprechend erscheinen die in neuester Zeit von A. v. Korányi gemachten Versuche, das Verhalten des osmotischen Druckes von Blut und Harn bei verschiedenen Krankheiten, auch bei Anaemieen, zu ermitteln. Es ist nicht möglich, an dieser Stelle auf diese äusserst schwierigen Verhältnisse ausführlich einzugehen, sondern nur bezüglich des Blutes sei als ein Ergebnis der Untersuchungen citiert, dass bei Anaemieen die Gefrierspunkterniedrigung des Blutes in den meisten Fällen abnorm gering ist. Abweichungen von diesem Verhalten weisen darauf hin, dass die Anaemie entweder durch Störungen der Atmung oder der Harnproduction compliciert ist, welche durch eine abnorm grosse Gefrierspunkterniedrigung sich auszeichnen.

Die Gerinnbarkeit des Blutes und die Trennung des geronnenen Blutes in Serum und Blutkuchen hat Lenoble, ein Schüler Hayem's, zum Gegenstand einer grossen Untersuchungsreihe gemacht und dabei besonders das Verhalten anaemischen Blutes studiert. Deutliche Unterschiede im Vergleich zur Norm fand Lenoble in schweren Fällen symptomatischer Anaemie und Chlorose; die Gerinnung, welche normalerweise 10—20 Minuten in Anspruch nahm, dauerte in schweren Fällen (Blutkörperchenzahl kleiner als 1,000.000) im Mittel 5—10 Mi-

*) Reichert, Wien.

nuten. Die Trennung von Serum und Blutkuchen, welche in der Norm 25 Minuten nach der Blutentnahme beginnt und nach 4—6 Stunden beendet ist, begann in einzelnen Fällen schwerer symptomatischer Anaemie schon nach 10, 18, 20 Minuten und war in 35, 70 Minuten, höchstens in 3 Stunden beendet.

Nach den zahlreichen und ausführlichen Protokollen Lenoble's muss man ihm zugeben, dass in der That die beiden Phänomene der Gerinnung und besonders der Serumabscheidung einen bemerkenswerten Parallelismus zum Grade der anaemischen Beschaffenheit des Blutes aufweisen. Auf die differentialdiagnostische Verwertung dieser Momente werden wir in dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie zurückzukommen haben.

Auch der **Alkalescenzgrad** des Blutes ist bei anaemischen Individuen häufig untersucht worden. Die ältere Litteratur über diesen Gegenstand, welcher übrigens auch nur einander völlig widersprechende Resultate zu entnehmen wären, können wir gänzlich unberücksichtigt lassen, seitdem A. Loewy die Unzulänglichkeit der früheren Methoden, besonders der Verwendung deckfarbenen Blutes, dargelegt hat. Loewy's Methode der Titration lackfarbenen Blutes ist in der letzten Zeit auch von den Klinikern acceptiert worden; C. S. Engel hat sogar versucht, in einem besonders construierten „Alkalimeter“ *) die Bestimmung der Alkalescenz mit Hülfe kleinster Mengen Blutes (0·05 cm^3) durchzuführen; A. Loewy hält jedoch die aus so kleinen Blutmengen gewonnenen Resultate nicht für zuverlässig.

Mit seiner nunmehr allgemein anerkannten Methode hat Loewy selbst unter anderen auch einige Fälle von Anaemie untersucht. Ohne weitere Angaben über den Grad oder die Art der Anaemie notiert er folgende Werte:

Bei Gesunden:

447·68—508·96 *mgr* NaOH auf 100 m^3 Blut.

Bei Anaemie:

1. Fall: 675·2,
2. „ 555·2 (bei nur 11% Trockengehalt des Blutes),
3. „ 504·48,
4. „ 360·0 *mgr* NaOH auf 100 m^3 Blut.

K. Brandenburg arbeitete nach derselben Methode und erzielte folgende Ergebnisse: Während er als Normalwerte 330—370 *mgr* NaOH auf 100 *gr* Blut gefunden hatte, zeigte sich ihm der Gehalt in sämmtlichen Fällen von Anaemie vermindert: so bei einer Wöchnerin, die in der Gravidität sehr anaemisch geworden war, 212 *mgr*, bei einer durch

*) Leitz, Wetzlar.

Actinomycose der Unterleibsorgane herbeigeführten Anaemie 202 *gr*. Gleichzeitig fand Brandenburg in allen Fällen, und zwar in entsprechendem Grade, den Eiweissbestand des Blutes vermindert.

Man sieht, dass diese beiden Beobachtungsreihen einander sehr widersprechen; Loewy fand in drei von vier Fällen hochnormalen, beziehungsweise erhöhten Alkalescenzgrad, Brandenburg eine entschiedene Erniedrigung. Loewy weist in einem Falle (2) einen hohen Alkaliwert bei äusserst niedrigem Trockengehalt des Blutes nach; Brandenburg behauptet auf Grund seiner Beobachtungen ganz allgemein, dass ein Parallelismus zwischen Alkalescenz und Trockensubstanz bestehe.

Diese Widersprüche fordern zu weiteren Arbeiten auf, denen auch die wichtige Aufgabe zufällt, die Bedeutung der Alkalescenz für die Pathologie der Anaemieen, die Beziehungen zwischen diesem Werte und den anderen chemisch und physikalisch zu ermittelnden Eigenschaften des Blutes aufzudecken.

Die Blutanomalie, welche das Wesen der Anaemie ausmacht, die Haemoglobinverminderung, findet ihren Ausdruck auch in dem **morphologischen Verhalten der roten Blutscheiben.**

Um in leichteren Fällen die Verminderung des Haemoglobingehaltes (um etwa 10%) auch mikroskopisch erkennen zu können, darf man sich allerdings nicht mit der Betrachtung des frischen Blutes begnügen, sondern muss sich der Methode des gefärbten Trockenpräparates bedienen. Man erkennt dann, und zwar besonders gut an den mit Eosin gefärbten Präparaten, dass die roten Blutscheiben in ihrer Färbbarkeit untereinander schon ziemlich erhebliche Abweichungen darbieten, welche die im normalen Blut vorkommenden Verschiedenheiten (vgl. Teil I, S. 32) deutlich übertrifft, und zwar tritt der geringere Gehalt der Blutscheiben an Haemoglobin auf zweifache Art in die Erscheinung: erstens sieht man neben den Scheiben, welche durch ihre satte Färbung den Haemoglobingehalt normaler Erythrocyten anzeigen, Zellen, welche den Farbstoff mit viel geringerer Intensität angezogen haben. Zweitens: die physiologische Delle, welche bei den gefärbten normalen roten Blutkörperchen in einem etwas helleren Ton der Färbung oder allenfalls durch das Fehlen jeglicher Färbung im Centrum sich andeutet, tritt stärker hervor. Je ärmer die Scheibe an Haemoglobin, desto mehr erscheint der Farbstoff von der Mitte retrahiert, bis in den höchsten Graden nur noch ein schmaler Saum gefärbt erscheint, so dass ein mit der Haemoglobinfarbe gefärbter schmaler Ring eine gänzlich ungefärbte Scheibe umschliesst („Pessarformen", Litten). Es ist dabei wohl zu beachten, dass die Haemoglobinverarmung die einzelnen Zellen in ganz verschiedenem Grade betrifft, und dass man in ein und demselben Gesichtsfelde neben Erythrocyten von normalem

Haemoglobingehalt extreme Pessarformen findet. Der Grad der Haemoglobinverarmung ist dann natürlich nicht nur aus der Verarmung der einzelnen Zelle abzulesen, sondern eine genauere Durchsicht des Präparates muss darüber belehren, ob die Zellen von normalem Haemoglobingehalt überwiegen, ob sie in der Minderzahl sind, oder ob gar ausschliesslich haemoglobinarme Zellen sich finden. In den hohen Graden von Anaemie, deren Haemoglobingehalt nur noch 30%, 20% und darunter beträgt, findet man manchmal keine einzige Zelle normalen Aussehens mehr, sondern ausschliesslich noch Pessarformen, deren Reif auch nur ganz schwach die Färbung angenommen hat. (S. Tafel I, Fig. 2.)

Auch die polychromatophile oder anaemische Degeneration der Blutscheiben zeigt sich schon in leichten Fällen von Anaemie an, aber sowohl die Zahl der degenerierten Zellen, als die Intensität der Degeneration entspricht doch nicht so genau dem Grade der Haemoglobinverarmung wie das Verhalten der Färbbarkeit. Die anaemische Degeneration kann in Fällen höheren Haemoglobingehaltes stärker ausgesprochen sein als bei schwereren anaemischen Zuständen. Es ist als eine nach mancher Richtung wichtige und interessante Aufgabe zu bezeichnen, diejenigen Factoren, von welchen diese Verschiedenheiten direct abhängig sind, durch zahlreiche vergleichende Untersuchungen zu ermitteln.

Die Poikilocytose, d. h. die Abweichung von der normalen Grösse und Gestalt, ist ein allen Arten und Graden der Anaemie eigentümliches Symptom, und zwar trifft man schon in leichteren Fällen beide Erscheinungsformen der Poikilocytose nebeneinander an. Bei den einfachen Anaemieen erleidet die Grösse der Blutkörperchen nur nach einer Richtung hin Veränderungen: es treten nur Verkleinerungen im Durchmesser auf, keine Vergrösserungen.

Vereinzelte, unter dem Durchschnittsmass (circa 7·5 μ) befindliche Blutscheiben können auch im normalen Blute vorkommen; im anaemischen Blute häufen sich aber die kleinen Formen und überwiegen diejenigen normalen Masses; in höheren Graden von Anaemie fehlt es schliesslich völlig an normal grossen Scheiben. Die kleinsten roten Blutkörperchen, die Mikrocyten, haben nur noch einen Durchmesser von etwa 2 μ.

Auch die Gestaltveränderungen sind um so stärker ausgesprochen, je höher der Grad der allgemeinen Haemoglobinverarmung des Blutes ist. In den Zuständen geringsten Haemoglobingehaltes findet sich kaum noch ein Blutkörperchen normaler Gestalt, sondern jedes einzelne ist in seiner Form verzerrt, und das Gesichtsfeld bietet den mannigfaltigsten Anblick. Es kann aber sehr wohl das einzelne rote Blutkörperchen seine normale Grösse und Gestalt eingebüsst haben und trotzdem noch durch seine Färbbarkeit seinen normalen Gehalt an Haemoglobin beweisen; ebenso zeigt

das Bestehenbleiben der Delle bei den Poikilocyten ihre völlige Functionsfähigkeit an (Ehrlich). (S. Tafel I, Fig. 2.)

Wenn die in den beiden vorigen Abschnitten erwähnten Veränderungen in jedem Praeparate anaemischen Blutes erkennbar sind, und zwar in einer dem Grade der Erkrankung ungefähr entsprechenden Schärfe, so gilt dies nicht von einer weiteren Abweichung im morphologischen Verhalten des Blutes, dem Auftreten kernhaltiger roter Blutscheiben. Hierfür ist anscheinend weder der Grad der Anaemie, noch ihre Ursache, beziehungsweise die Art ihrer Entstehung massgebend. Bei einer Form der einfachen Anaemie, der acuten posthaemorrhagischen, treten Erythroblasten in einer relativ grossen Zahl von Fällen und anscheinend mit einer gewissen Gesetzmässigkeit auf (vgl. S. 14). In anderen chronischen Fällen aber ist das Erscheinen von Erythroblasten nach unseren bisherigen Kenntnissen durchaus regellos: in ein und demselben Falle können die kernhaltigen Scheiben an einem Tage gefunden werden, am nächsten nicht, ohne dass sonst eine Veränderung des Blutes oder des Allgemeinzustandes vor sich geht, und ferner können unter mehreren Fällen von Anaemie gleichen Grades und gleicher Ätiologie die einen kernhaltige rote Blutkörperchen aufweisen, die anderen nicht. Wenn wir auch nach allem, was wir über das Schicksal der Erythroblasten wissen, annehmen müssen, dass ihr Auftreten im Blute ein Zeichen erhöhter Thätigkeit des Knochenmarkes und erhöhter Reparation des Blutes ist, so wissen wir doch noch nicht genau, welchen Reizen folgend die Zellen in das strömende Blut übertreten.

Bei den einfachen chronischen Anaemieen begegnen wir nur einer Form von kernhaltigen roten Blutkörperchen: den Normoblasten; in ganz seltenen Fällen, z. B. bei traumatischer Anaemie, auch Mikroblasten. Wenn bei der ungeheuren Zahl von Blutuntersuchungen nun auch hin und wieder einmal als ein besonders bemerkenswerter Befund der eines Megaloblasten erhoben worden ist, so kann dies eben nur als eine ungemein seltene Ausnahme anerkannt werden, deren Erklärung überdies vielleicht erst aus den späteren Schicksalen des betreffenden Patienten sich ergeben mag.

Das Verhalten der **weissen Blutkörperchen** bei den einfachen anaemischen Zuständen ist nur wenig charakteristisch für den anaemischen Process als solchen, und fast ausschliesslich abhängig von der Ursache der Blutveränderung, beziehungsweise ihren Complicationen. Bei der reinen Form der acuten posthaemorrhagischen Anaemie kommt der Anreiz, welchen die Knochenmarkfunction durch die Blutarmut erfährt, in der mehr weniger grossen polynucleären Hyperleukocytose deutlich zum Ausdruck; bei der einfachen chronischen Anaemie sind jedoch die Factoren, welche auf das Verhalten der weissen Blutkörperchen Einfluss haben, so

zahlreich, dass es unmöglich ist, im einzelnen Falle zu bestimmen, ob und wie weit eine Abweichung von der Norm durch die Anaemie als solche bedingt ist. Nur wenn wir das Blutbild einer überaus grossen Zahl von Fällen uns vergegenwärtigen, vor allem aber aus der Analogie der regenerativen Vorgänge seitens der Erythrocyten, werden wir zu der Annahme gedrängt, dass auch bei der einfachen chronischen Anaemie das Knochenmark zu erhöhter Arbeit angetrieben wird. Wir sehen deshalb fast ausnahmslos in allen Fällen einfacher chronischer Anaemie eine Vermehrung der polynucleären neutrophilen Elemente, deren Grad aber ein höchst wechselvoller ist und in gar keinem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Grade der Anaemie steht.

Diese Verhältnisse werden am besten erläutert durch das ganz entsprechende Verhalten der eosinophilen Zellen. Man trifft bei einfachen chronischen Anaemieen Eosinophilie jeden Grades an; sehr niedrige Procentzahlen der Acidophilen pflegen dabei nur durch die neutrophile Hyperleukocytose bedingt zu sein und nur bei einer starken allgemeinen Vermehrung der Leukocyten vorzukommen; weicht das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen nicht sehr von dem normalen Bruch ab, so ist in der Regel die Zahl der Eosinophilen hochnormal (4—6%). Treten noch höhere Zahlen auf, dann ist die Eosinophilie gar nicht die Folge der Anaemie, sondern der diese selbst bedingenden Ursache, z. B. einer Helminthiasis.

Die Zählung der Blutplättchen, in neuerer Zeit in grösstem Umfange von van Emden unternommen, hat ergeben, dass in anaemischen Zuständen, besonders Chlorosen, eine mässige Vermehrung derselben auftritt; statt der normalen Zahl 180.000—256.000 fanden sich im Cubikmillimeter Blut Erhebungen auf 558.000, bei einem anaemischen Kinde mit Milztumor 829.000. Die Erhöhung der Plättchenzahl ist jedoch keineswegs constant und vor allem anscheinend ohne jede Beziehung auf den Grad der Haemoglobinverarmung. Besonders deutlich und regelmässig findet sich die Vermehrung der Blutplättchen, wie zuerst Hayem angegeben hat, in posthaemorrhagischen Zuständen.

2. Symptome von Seiten des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organe.

Die einfache chronische Anaemie ist, wie aus dem ersten Capitel hervorgeht, in ihrer Pathogenese äusserst mannigfach und in wichtigen Punkten noch wenig aufgeklärt. Daher erscheint die Aufgabe, sich ein Urteil darüber zu bilden, ob bestimmte anatomische und functionelle Veränderungen der einzelnen Organsysteme des Körpers für die Anaemie als solche irgendwie charakteristisch sind, als eine sehr heikle

und zum Teil noch gar nicht lösbare. Zwei Momente sind es vor allem, die die allerstrengste Kritik erfordern, damit nicht das Bild von der Wechselwirkung der Blutverarmung auf die anderen Organe und Gewebe sich gänzlich verzerrt. Das ist erstens die Unterscheidung, ob bestimmte Abweichungen von der Anatomie und Physiologie dem anaemischen Zustande vorausgegangen sind oder erst nach ihm und unter seinem Einflusse sich herausgebildet haben. Zweitens die Frage, ob die zu constatierenden Veränderungen anderer Organe der Anaemie coordiniert, also gleich dieser die Folge ein und desselben primären pathologischen Vorganges im Körper sind. Eine Richtschnur für den Weg, den wir bei der Lösung dieser Frage zu gehen haben, bietet uns das Studium der reinsten Form der Anaemie: der acuten posthaemorrhagischen, welche gerade deshalb an die Spitze dieser Arbeit gestellt werden musste. Fast den gleichen Wert dürfen in dieser Beziehung die bei der uncomplicierten Chlorose gemachten Beobachtungen beanspruchen.

Diejenigen Veränderungen, die wir bei diesen beiden Krankheiten regelmässig feststellen können, werden wir mit Recht als „anaemische" bezeichnen können, wenn wir ihnen in anderen Fällen einfacher chronischer Blutarmut begegnen. Handelt es sich aber um Anomalieen, für welche wir entsprechende Beobachtungen bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie oder der Chlorose nicht machen konnten, so darf etwa nicht von vorneherein die Möglichkeit zurückgewiesen werden, dass hier charakteristische Begleiterscheinungen oder Folgen des anaemischen Processes vorliegen, sondern wir müssen untersuchen, ob in vielen Fällen chronischer Anaemie von gleicher Pathogenese und gleicher Intensität bestimmte Störungen regelmässig oder doch verhältnismässig häufig sich finden, ferner ob bei Krankheitsursachen, welche nur zuweilen, nicht immer, Anaemie hervorrufen, die betreffenden Folgezustände auch dann gefunden werden, wenn eine Beeinflussung des Blutes sich nicht geltend gemacht hat.

Schon für die Zeichnung des **allgemeinen Krankheitsbildes** der einfachen chronischen Anaemie können die wesentlichen Züge der Schilderung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie entlehnt werden. Allenfalls drängt sich in der äusseren Erscheinung der hochgradigen Fälle beider Gruppen ein Unterschied insoferne auf, als die Blässe der **Haut** bei der acuten Anaemie eher als weisslich bezeichnet werden darf gegenüber dem ins Gelbliche fallenden Ton der chronischen Anaemie.

Vergleicht man acute und chronische Anaemieen gleichen Grades, so pflegt bei letzteren die **Muskelschwäche** nicht so ausgesprochen zu sein wie bei der ersten Gruppe; nur in sehr schweren Fällen kommt es geradezu zu einem Versagen der groben Musculatur. Dagegen zeigen alle,

auch die geringeren Zustände, eine sehr leichte **Ermüdbarkeit,** aber nicht nur der Muskeln, sondern auch im Bereiche des Nervensystems, der Sinnesorgane, ja auch bezüglich der geistigen Thätigkeit. Bei sehr vielen Individuen ist andererseits eine sehr heftige Überempfindlichkeit und Übererregbarkeit aller dieser Functionen bemerkbar. Immermann hat für diese Zustände den bezeichnenden und allgemein angenommenen Ausdruck „reizbare Schwäche" eingeführt.

Auch für die specielle Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie müssen wir, wenn wir Wiederholungen vermeiden wollen, auf das früher Gesagte zurückgreifen. Das gilt im einzelnen für die Neigung zu **Ödemen,** welche in chronischen Zuständen stärker ausgesprochen zu sein pflegen als in acuten. Dasselbe gilt auch für die Neigung zu **Haemorrhagieen.** Da diese wohl erst ein Folgezustand der an den Gefässwänden gesetzten Veränderungen (Verfettungen) ist, treten die Blutungen häufig erst auf, wenn die Anaemie schon geraume Zeit besteht. Daher sind sie seltener in den acuten Fällen, wo ja die rasche Wiederherstellung häufig den Ausbruch dieser Erscheinung verhindert. Bei chronischen Zuständen finden sich dagegen fast regelmässig Haemorrhagieen jeder Art: in Gestalt kleinster Herde in der Haut und den Schleimhäuten, besonders des Mundes, Magens und Darmes; im Bereiche des Centralnervensystems, der Netzhaut, der serösen Häute. Indem sie zuweilen durch Epistaxis, Magen- und Darmblutungen zu schweren Blutverlusten führen, üben sie wieder auf den anaemischen Zustand eine verhängnisvolle Gegenwirkung aus.

Entscheidend ist die Bezugnahme auf die acute Anaemie für die Beurteilung des **Gesamtstoffwechsels** bei der einfachen chronischen Anaemie. Gerade bei diesen verwickelten Verhältnissen muss es als misslich bezeichnet werden, Resultate aus einzelnen Fällen chronischer Anaemie dem anaemischen Zustande als solchem zuzuschieben, während gar nicht controlierbare Einwirkungen eines primären Leidens oder einer Complication die Abweichung von der Norm verschulden. Ausschliesslich das über die acute Anaemie und die Chlorose vorliegende Material kann uns gültige Aufschlüsse über den Stoffwechsel der Anaemischen geben. Daraus geht, im Widerspruche zu früheren Anschauungen, mit Bestimmtheit hervor, dass wir keine Anomalie des Stoffwechsels kennen, welche wir als auf einer Herabsetzung des Blutfarbstoffes beruhend oder für einen anaemischen Zustand irgendwie charakteristisch anzusprechen haben.

Die oben erörterte Schwierigkeit bei den Begleiterscheinungen eines chronisch-anaemischen Zustandes zu entscheiden, ob sie selbst als „anaemisch" aufzufassen sind, erscheint nirgends grösser als bei den Störungen der **Verdauungsorgane.** Sehr häufig sieht man Erkrankungen im Bereiche des Intestinaltractus und eine anaemische Blutbeschaffenheit

nebeneinander bestehen; die Frage, welche von beiden Störungen primär, welche die secundäre ist, kann nur höchst selten durch die Anamnese, die subjectiven Beschwerden oder die objective Untersuchung mit Bestimmtheit entschieden werden. Ein hervorragendes Beispiel hierfür bietet die Bleichsucht, die in den meisten Fällen mit Verdauungsstörungen verbunden ist, und von der oft genug nicht gesagt werden kann, ob sie die Ursache oder die Folge der intestinalen Störungen ist.

Gewisse Anhaltspunkte gewinnen wir aber erstens aus den Folgezuständen der acuten posthaemorrhagischen Anaemie und zweitens aus den Beobachtungen, dass bei Anaemieen, die zweifellos anderen Ursprunges sind, gewisse Störungen im Bereiche des Magendarmcanals häufiger wiederkehren.

Das Verhalten des Appetites ist ein sehr schwankendes und zweifellos von dem Grundleiden oder der Ursache der chronischen Anaemie mehr abhängig als von dieser selbst. Zuweilen gehen die Anaemischen zwar mit normaler, sogar gesteigerter Esslust an die Mahlzeiten heran, ausserordentlich schnell tritt aber das Gefühl der Sättigung, ja der Übersättigung, ein. Andere Fälle gehen überhaupt mit dauernder schwerer Beeinträchtigung des Appetites einher, welche auch durch sonst wirksame appetitanregende Mittel nicht bekämpft werden kann. Dass für diese Schwäche keine Erklärung in einer Secretionsanomalie liegt, wird weiter unten gezeigt werden; man könnte sie daher als eine Teilerscheinung der allgemeinen Herabsetzung der Energie bezeichnen, welche der Anaemie eigenthümlich ist.

Häufig wird die Esslust auch beeinträchtigt durch lebhafte Schmerzempfindungen, welche von den Speisen, selbst den sogenannten „leichten", hervorgerufen werden. Solche Schmerzempfindungen sind übrigens auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme, und zwar sind entweder bestimmte Punkte spontan oder auf Druck besonders empfindlich, oder es besteht eine allgemeine diffuse Empfindlichkeit der ganzen Magengegend. Zuweilen kommt es zu sehr heftigen Anfällen von Cardialgie. In solchen Fällen muss man nach Boas an kleine Substanzverluste in der Schleimhaut denken, ja durch die Schmerzen wird der Verdacht auf ein Ulcus ventriculi auch ohne das Auftreten von Blutungen hervorgerufen und die Behandlung dementsprechend eingeleitet werden müssen.

Die Überempfindlichkeit des Magens kann neben der Schmerzhaftigkeit auch noch in leichter Erregbarkeit des Brechreizes sich äussern.

Eine genaue objective Prüfung der Functionen des Magens bei Anaemischen hat gezeigt, dass eine Herabsetzung der Salzsäure im Magensaft bei chronischer Anaemie, wenn auch nur in einer geringen Zahl von Fällen, sich findet (Ritter und Hirsch). Nach den Unter-

suchungen von v. Noorden u. a. wird in reinen Fällen chronischer Anaemie die Salzsäure in normalen Mengen, ja sogar in vermehrtem Masse abgesondert. Die motorische Function des Magens fanden sämmtliche Untersucher (v. Noorden, Boas, H. Herz) völlig ungestört; in den Fällen, welche, verbunden mit der Anaemie, motorische Schwäche des Magens zeigen, muss diese also auf andere Ursachen als die Anaemie zurückgeführt werden.

Bezüglich der Darmfunctionen ist das vorliegende positive Material äusserst gering. Von vornherein spricht der oft sehr gute Ernährungszustand der Anaemischen dagegen, dass überhaupt erhebliche Störungen der Darmthätigkeit auf der Anaemie als solcher beruhen können. Im besonderen hat v. Noorden, dem wir auf diesem Gebiete die zahlreichsten und entscheidenden Untersuchungen verdanken, gezeigt, dass die von manchen Autoren angenommene Herabsetzung der Secretion der Darmsäfte selbst in Fällen hochgradiger Chlorose nicht besteht. Er fand die Spaltung des Fettes im Koth ebenso ausgiebig vollzogen wie bei Gesunden: ein Hinweis auf die ausreichende Abscheidung des Pankreassaftes.

Über die Resorption bei Anaemischen hat derselbe Autor durch Lipmann-Wulf Untersuchungen anstellen lassen. Dieser zeigte, dass in schweren Fällen von Chlorose schlechte Fettresorption zwar vorkommen kann, dass es aber auch schwere Fälle der Krankheit giebt, in welchen die Ausnützung des Fettes durch den Darm nicht von den normalen Zahlen abweicht.

Die Resorption der Trockensubstanzen und des Eiweisses ist nach der von v. Noorden gegebenen Zusammenstellung fast stets normal.

Ferner hat v. Noorden die Behauptungen früherer Autoren, schweren anaemischen Zuständen wäre eine Erhöhung der Eiweissfäulnis eigentümlich, einer Kritik unterzogen. Sein Schüler Rethers berichtet in dieser Beziehung, dass zwar ziemlich häufig, aber durchaus nicht regelmässig, bei Chlorosen die aromatischen Producte der Eiweissfäulnis in auffallend grossen Mengen im Harn auftreten.

Die motorische Function des Darmes ist bei Anaemischen häufig herabgesetzt, und wir sehen bei Anaemieen jeder Art hartnäckige Obstipation, von der ja einige Autoren (s. S. 57) wieder eine direct anaemisierende Wirkung annehmen; oft genug aber finden wir auch bei schwer Anaemischen eine völlig geregelte Stuhlentleerung.

Eine weitere Besprechung der speciellen Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie erübrigt sich, weil sie lediglich eine Wiederholung der bei der acuten Anaemie gemachten Angaben bedeuten würde. Nur bezüglich einiger Symptome, welche man vorübergehend als besondere Eigentümlichkeiten der progressiven perniciösen Anaemie bezeichnet

hat, ist ausdrücklich hervorzuheben, dass sie auch bei einfachen Anaemieen schweren Grades gefunden werden: das sind die Netzhautblutungen, die fettige Degeneration des Herzens, Degenerationen im Bereiche des Gehirns und Rückenmarkes, sowie atrophische Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut. Die ausführliche Schilderung dieser interessanten Veränderungen ist aus leicht ersichtlichen Gründen dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie vorbehalten. An dieser Stelle ist jedoch zu erwähnen, dass sie durchaus nicht specifische Erscheinungen der Biermer'schen Krankheit sind, sondern auch, wenngleich verhältnismässig selten, bei einfacher Anaemie schwersten Grades vorkommen. Keineswegs aber besteht ein directer Zusammenhang zwischen dem Grade der Blutarmut und dem Auftreten dieser Entartungen, sondern es handelt sich höchst wahrscheinlich um Unterschiede in der Pathogenese, wenn von mehreren Fällen gleich schwerer einfacher Anaemie der eine völlig frei ist von obigen Symptomen, der andere eines oder mehrere derselben aufweist.

Auch bezüglich der anatomischen Befunde bei der einfachen chronischen Anaemie, von welchen lediglich denen des **Knochenmarkes** eine wesentliche Bedeutung beizumessen ist, kann auf das entsprechende Capitel der progressiven perniciösen Anaemie verwiesen werden. Es fehlt vorläufig noch an ausreichendem Material, um mit Sicherheit sagen zu können, wie oft und unter welchen besonderen Bedingungen die lymphoide Umwandlung des Markes der grossen Röhrenknochen bei der einfachen chronischen Anaemie sich findet.

c) Diagnose.

Die Diagnose der einfachen chronischen Anaemie ist in der Regel schon allein aus dem geschilderten allgemeinen klinischen Verhalten der Kranken zu stellen. Nach den bei der Darstellung der Blutveränderungen gemachten Ausführungen und namentlich mit Rücksicht auf die mehrfach erwähnten Abnormitäten der Blutverteilung („vasculäre Anaemie“) erscheint es aber unerlässlich, bei irgendwie zweifelhaften Fällen durch eine einfache Haemoglobinbestimmung die Diagnose zu sichern. In allen schweren Graden von Anaemie, besonders in solchen, deren Ursache nicht klar erkennbar ist, muss unbedingt auch eine genauere morphologische Blutuntersuchung vorgenommen werden.

Der wichtigste Punkt in der Diagnose der anaemischen Zustände, die Scheidung der einfachen und der progressiven perniciösen Anaemie, wird in der Besprechung der letzteren seine Würdigung erfahren (s. S. 171).

d) Therapie.

Die Behandlung der einfachen chronischen Anaemie hat naturgemäss nur dann Aussicht auf völligen und dauernden Erfolg, wenn es möglich wird, die Ursache der Blutarmut zu bekämpfen. Gelingt es also im einzelnen Falle eine bestimmte Ätiologie zu ermitteln, so kann man zunächst von jeder Behandlung der Anaemie selbst absehen und die Massnahmen nach den speciellen, hier nicht zu erörternden Indicationen treffen.

In den Fällen aber, bei denen das Grundleiden, beziehungsweise die Ursache der Anaemie gehoben worden ist, die Anaemie aber fortbesteht, oder in Fällen unbekannten Ursprunges richtet sich das ärztliche Handeln gegen die Blutarmut selbst. Die wesentlichen Gesichtspunkte hiefür ergeben sich schon aus der Darstellung der Therapie der acuten posthaemorrhagischen Anaemie.

Auch der chronisch Blutarme ist in erster Reihe einer weitgehenden körperlichen und geistigen Schonung bedürftig, welche der Arzt in schweren Fällen selbst durch mehrwöchentliche Bettruhe und möglichste Abschliessung von der Umgebung zu erzielen suchen soll.

Besondere allgemein gültige Grundsätze für eine Ernährungstherapie der Anaemieen lassen sich, da ja ihr Stoffwechsel keine besonderen Eigenthümlichkeiten aufweist, nicht aufstellen. Im einzelnen Falle wird die Diät bestimmt je nach dem Ernährungszustand und in Rücksicht auf die Functionsfähigkeit der Verdauungsorgane. Eine besondere Bevorzugung verdient im Speisezettel jedes Anaemischen die Pflanzenkost, namentlich die grünen Gemüse und frisches Obst, von denen besonders der Spinat, der Spargel, der Apfel, die Erdbeere durch einen relativ hohen Gehalt an leicht assimilierbarem Eisen sich auszeichnen.

Eine klimatische Behandlung der einfachen chronischen Anaemie wird in vielen Fällen angezeigt und von Erfolg gekrönt sein. Zunächst wird ja in der Regel auf keine Weise besser als hierdurch die Forderung der Schonung, der völligen Loslösung von der Berufsthätigkeit, erfüllt. Ein Aufenthalt im Gebirge wirkt oft schon in kurzer Frist höchst günstig auf die allgemeine Schlaffheit der Anaemischen, und manche theoretische Untersuchung der letzten Jahre weist darauf hin, dass vielleicht sogar die blutbildenden Organe selbst einen besonderen Anreiz durch die Höhenluft erfahren. — Widerstandsfähigere Patienten können ohne Bedenken einen Aufenthalt im Hochgebirge, bis zu 2000 *m*, nehmen; schwache wird man zweckmässig nur in mittleren Höhen (300—900 *m*) weilen lassen. Ebenso ist das Seeklima, und zwar besonders das trocken-kühle, im Verein mit dem Gebrauch der Seebäder für Anaemische grösserer Resistenz ein mächtiges Anregungsmittel.

Von hydrotherapeutischen Massnahmen ist in allen nicht zu hochgradigen Fällen eine milde Kaltwasserbehandlung in Form von Abreibungen und Douchen anzuwenden; es ist dabei zu beachten, dass die Anaemischen gegen stärkere Wärmeentziehungen sehr empfindlich sind.

Das wichtigste Medicament ist auch für die einfache chronische Anaemie das Eisen, dessen Anwendung im vorigen Capitel ausführlich besprochen worden ist. In jedem sich länger hinziehenden oder in jedem besonders hochgradigen Falle soll man die Eisentherapie nach den allgemein gültigen Vorschriften neben der sonstigen Behandlung versuchen. Lässt sie nach vier- bis sechswöchentlichem Gebrauch anscheinend im Stiche, so wende man den Arsenik an, dessen specifische Einwirkung auf die Blutbildung und specielle Anwendungsweise in dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie dargelegt werden wird. Die ausgezeichneten Erfolge, welche vielfach durch die combinierte Anwendung von Eisen und Arsen bei der Chlorose erzielt werden, können dieselbe auch bei anderen anaemischen Zuständen von vornherein empfehlenswert erscheinen lassen.

II.

DIE PROGRESSIVE PERNICIÖSE ANAEMIE.

a) Abgrenzung des Stoffes.

Der berühmte Vortrag von Biermer aus dem Jahre 1872, in welchem der Name **„progressive perniciöse Anaemie“** zum ersten Male gebraucht worden ist, bildet den Ausgangspunkt für unsere Darstellung, denn er gab zweifellos den Anstoss zu den überaus zahlreichen Arbeiten und Mitteilungen über diesen Gegenstand. Dieses Verdienst Biermer's ist allgemein jederzeit anerkannt worden, auch von denen, welche mit mehr oder weniger berechtigten Prioritätsansprüchen nach jenem Vortrage hervorgetreten sind. Indem ich bezüglich der Einzelheiten der historischen Forschung auf die ausführlichen Darlegungen von H. Müller und von Eichhorst in ihren bekannten Monographieen hinweise, möchte ich daraus nur hervorheben, dass schon Lebert im Jahre 1853 und Addison im Jahre 1855 Beschreibungen von schweren anaemischen Zuständen gegeben haben und ausdrücklich als besondere Form der Anaemie („essentielle Anaemie“, „idiopathische Anaemie“) von anderen unterschieden wissen wollten. Aber erst Biermer ist es mit seinen Arbeiten von 1868 und 1871 geglückt, mit der Kenntnis des bis dahin nur von wenig Gelehrten beachteten Krankheitszustandes die Allgemeinheit der Ärzte vertraut zu machen.

Bei der grossen historischen Bedeutung und der ebenso knappen wie anschaulichen Schilderung, durch welche Biermer's Vortrag sich auszeichnet, sei es erlaubt, ihn hier im Wortlaute einzufügen. Der Bericht im „Correspondenzblatt für schweizerische Ärzte“, Jahrgang 11, 1872, Nr. 1, lautet:

„Prof. Biermer hält einen Vortrag über eine von ihm öfters beobachtete Form von progressiver perniciöser Anaemie, welche mit Verfettungsvorgängen in den Circulationswegen und dadurch mit capillaren Blutungen der Haut, Retina, des Gehirns, der Hirnhäute und anderer seröser Membranen einherzugehen pflegt. Der Vortragende hat den Eigentümlichkeiten dieser Erkrankungsform schon seit fünf Jahren nachgeforscht und bereits im Herbste 1868 bei der Dresdener Naturforscherversammlung eine vorläufige Mitteilung darüber gegeben. Seitdem hat sich die Zahl seiner Beobachtungen auf 15 vermehrt, so dass man sagen kann, dass diese Krankheitsform im Canton Zürich nicht zu den Seltenheiten gehört. Sie findet sich bei armen Leuten, besonders bei

Weibern in den Dreissigerjahren, wo ausser schlechten Lebensverhältnissen auch die Puerperien eine begünstigende Rolle zu spielen scheinen. Indessen kommt sie auch bei jüngeren und älteren Individuen beider Geschlechter vor. Die jüngste Patientin war 18, der älteste Kranke 52 Jahre alt. Ungenügende und unpassende Nahrung, schlechte Wohnung, Säfteverluste, besonders verschleppte Diarrhöen, bisweilen auch Blutungen, pflegen der Krankheit vorauszugehen und sie zu bedingen. Das häufigste Moment war nach den bisherigen Beobachtungen in chronischen Diarrhöen mit oder ohne Magenstörungen zu finden. Chlorose scheint nur selten den Anfang zu machen, auch gehört ganz spontaner Beginn ohne klare Ätiologie zu den seltenen Ausnahmen. Mit Milzerkrankung steht das Leiden in keiner Verbindung, ebensowenig mit Malaria. Die einzige Organerkrankung, welche bis jetzt in einigen Fällen als Ausgangspunkt der Anaemie beschuldigt werden konnte, waren folliculäre Geschwüre des Dickdarmes.

„Die Symptome bestehen in Folgendem: 1. Anaemisch-hydraemisches Aussehen. Grosse Blässe, magere Ernährung, aber keine Atrophie des Fettpolsters wie bei Carcinom und Phthise. Öfters gelblich-weissliche Gesichtsfarbe ohne Icterus. Im fortgeschrittenen Verlauf: leichte ödematöse Gedunsenheit des lockeren Unterhautgewebes im Gesicht, an Füssen und Händen; etwas Ascites. — 2. Die gewöhnlichen anaemischen Nervensymptome, Schwäche, Schwindel, Herzklopfen etc. — 3. Digestionsstörungen, consequente fatale Appetitlosigkeit; schwache Verdauung, bisweilen Druckgefühl im Magen; sehr oft zeitweise Diarrhöen. — 4. Circulationssymptome, Geräusche am Herzen und den Gefässen, erstere so stark, dass man sich fragen muss, ob kein Klappenfehler vorhanden sei. Die Geräusche sind systolisch, einmal war aber auch ein diastolisches Geräusch neben dem systolischen zugegen, ohne dass post mortem eine Klappendegeneration gefunden wurde; an der Basis das systolische Geräusch gewöhnlich rauher als am Ventrikel, hier mehr blasend. Die Herzgeräusche sind nicht immer schon anfangs zu constatieren, kommen aber im Verlaufe hinzu und werden stärker. An den Halsarterien Geräusche und bisweilen Frémissement. Letzteres auch einmal an der Jugularvene, welche auch in einem Falle deutliche Pulsation zeigte, alles ohne Klappenfehler. Ist die Herzaction gereizt, der Herzschlag diffus und die Dämpfung durch leichtes Hydroperikard vergrössert, was wiederholt zutrat, so wird das Krankheitsbild einer Herzkrankheit sehr ähnlich und kann, weil auch öfters Fieber dabei ist, sogar Verwechslung mit Endocarditis stattfinden. Die Section zeigt aber nichts dergleichen, sondern nur partielle Verfettung der Herzmusculatur. Die Herzaction ist in der Regel beschleunigt, der Herzschlag diffus undulierend, nicht kräftig. — 5. Fieber ist unwesentlich, aber beinahe in allen Fällen vorübergehend beobachtet worden, bald

sehr gering, bald auch stärker, ohne besonderen Typus und nur kurze Perioden bildend. In einem Falle war das Fieber eine Zeitlang typhusähnlich, weshalb die Kranke vom behandelnden Arzte ins Absonderungshaus empfohlen wurde. Gewöhnlich trat das Fieber unbedeutend und unmotiviert hinzu, weshalb es in der Klinik kurzweg als anaemisches Fieber bezeichnet wurde. Prof. Biermer dachte dabei an eine humorale Veranlassung des Fiebers, hält es aber auch für möglich, dass die kleinen Blutungen im Innern des Körpers, sowie Digestionsstörungen Ursache der Fieberbewegungen sein können. Deutliche locale Gründe des Fiebers konnten nicht gefunden werden. — 6. Interessant sind die Retinalapoplexieen, welche fast immer constatiert werden konnten. Sie waren auch in Fällen, wo keine subjectiven Sehstörungen geklagt wurden und die Sehprüfungen negativ ausfielen, nachweisbar. Wenn sie in der ersten Zeit fehlten, so kamen sie gewöhnlich später doch noch zu stande. In einem Falle waren sie so bedeutend, dass plötzliche Erblindung des linken Auges eintrat. Natürlich waren die Retinalblutungen auch post mortem zu constatieren und lieferten zierliche Bilder. — 7. Seltener waren Hautblutungen, kleine Petechien. Blutiger Urin und Nasenblutungen wurden nur einmal beobachtet, Albuminurie ganz ausnahmsweise. — 8. Dagegen sind zerstreute Capillarapoplexieen im Gehirn, an der Arachnoidealseite der Dura und in der Pia mater einige Male ohne charakteristische Erscheinungen während des Lebens gefunden worden. Eine Kranke ging an einem grösseren Herd capillärer Hirnblutung zu Grunde. Bei einem anderen Kranken wurde plötzlicher Schmerz im rechten Arm und Bein, lallende Sprache, Hemiplegie rechts (Facialis inbegriffen) beobachtet, sämmtliche Hirnsymptome waren aber schon nach einer halben Stunde verschwunden. Delirien waren in der letzten Periode des Lebens öfters vorhanden.

„Die Verlaufsweise zeigte in allen Fällen chronische Zunahme der Anaemie und Hydraemie, Hinzutreten und Deutlicherwerden der Herzsymptome, accidentelle Capillarblutungen, hydraemische Ergüsse, dazwischen etwas Fieber, consequente Anorexie, oftmals Diarrhöen. Seltene finale Complicationen: Pneumonie und Erysipele. — Der tödliche Ausgang in allen Fällen, ausgenommen einen, der etwas gebessert austrat.

„Bei der Section fand Prof. Biermer ausser der universellen Anaemie fast immer partielle Verfettung der Papillarmuskeln und der kleinen Gefässe, womit einerseits die Herzgeräusche und andererseits die capillaren Blutungen zusammenhängen. Die verfetteten Papillarmuskeln erscheinen gelblich punktiert oder marmoriert, auch die Muskeln der Ventrikelwand und des Septums zeigen öfters ähnliches Verhalten. Grossartige Verfettung der Herzmusculatur ist jedoch nur ausnahmsweise vorhanden gewesen. An den grossen Arterien ist nichts Abnormes oder höchstens sehr geringe

fleckige Verfettung der Intima; etwas öfter findet sich Verfettung kleiner Arterien, z. B. der Nieren. Zahlreicher sind Verfettungsstellen an den Capillaren, besonders des Gehirns. Spinnengewebdünne, flächenhafte Extravasate, welche an der Arachnoidealseite der Dura in drei Fällen sich fanden, zeigten keine pachymeningitische Grundlage, weshalb der Vortragende sie als haemorrhagische Producte ansieht und in Zusammenhang mit Fettmetamorphose an den Capillaren bringt. Auch die Capillarapoplexieen des Gehirns, der Retina, des Epi- und Pericards werden mit den Ernährungsstörungen der Capillarwände zusammenhängen. Letztere aber, wie auch die Verfettung der Herzmuskeln, denkt sich Biermer bedingt durch die veränderte Blutbeschaffenheit, analog den Verfettungsvorgängen, welche in den Geweben durch Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr so häufig entstehen. — Leber, Milz und Nieren boten nichts Auffallendes."

Unter diesem Symptomencomplex fasst also schon Biermer sowohl essentielle, idiopathische, primäre Zustände von Anaemie mit solchen von bekannter Ätiologie und ausgesprochenen secundären Charakters zusammen; wenigstens bezeichnet er in einigen Fällen ausdrücklich eine Organerkrankung, folliculäre Dickdarmgeschwüre, als Ausgangspunkt der Krankheit. Es ist nicht überflüssig, dies besonders hervorzuheben, da in Discussionen aus der allerjüngsten Zeit die Trennung der progressiven perniciösen Anaemie in primäre und secundäre Zustände als eine ganz neue Auffassung hingestellt worden ist.

Alle Arbeiten, welche seitdem der progressiven perniciösen Anaemie gewidmet sind, auch diejenigen, welche diesem Krankheitsbilde das Recht, in einem besonderen Capitel der Pathologie behandelt zu werden, bestreiten, lehnen sich unmittelbar oder mittelbar, bewusst oder unbewusst an Biermer's Veröffentlichung an. Dabei hat das Gebiet der progressiven perniciösen Anaemie mannigfache Änderungen seiner Grenzen erfahren. Anfänglich galten als pathognomonisch gegenüber anderen anaemischen Zuständen die functionellen und anatomischen Störungen von Seiten des Herzens, die Verfettungen, die Netzhautblutungen. Indem aber bei der scharf erregten Aufmerksamkeit der Kliniker diese Symptome sowohl einzeln als auch nebeneinander häufig in Fällen gefunden wurden, welche man von den gewöhnlichen secundären Anaemieen zu trennen gar keine Veranlassung hatte, wurden immer neue Kennzeichen als „specifisch" für das Bild der progressiven perniciösen Anaemie oder wenigstens für die „essentielle" Form derselben angegeben, um ebenfalls nach kurzer Zeit der Herrschaft entthront zu werden. Hierher gehören die Poikilocytose (Quincke), das Auftreten von Mikrocyten (Eichhorst), die Umwandlung des Fettmarkes der grossen Röhrenknochen in lymphoides Mark (Cohnheim) — auch diese wurden, nachdem sie bei den der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten Untersuchungen entdeckt worden waren,

häufig in Fällen einfacher Anaemie gefunden und so ihrer pathognomonischen Bedeutung entkleidet.

Diese Erfahrungen hatten zur Folge, dass manche Autoren (Eichhorst) für die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie negative Gesichtspunkte den Ausschlag geben liessen: nur Anaemieen mit fortschreitendem schweren Verlauf, die ohne Complicationen zum Tode führten, und bei denen die Obduction gar keine Organerkrankungen, abgesehen von denen der Anaemie als solcher zugehörigen, nachweisbar waren, wurden als progressive perniciöse Anaemie anerkannt. Diese Auffassung ist vielleicht für die Erkenntnis der essentiellen Formen unserer Krankheit förderlich gewesen, aber sie verstiess gegen den Sinn der Biermerschen Definition, welche den Symptomencomplex auch dann als progressive perniciöse Anaemie bezeichnete, wenn eine Organerkrankung als Ausgangspunkt, beziehungsweise als Complication der Anaemie erkennbar war. Ferner liess die Fülle weiterer Beobachtungen eine scharfe Trennung der sogenannten essentiellen Formen von solchen secundären Charakters in der Folge als gezwungen und unhaltbar erscheinen.

Eine sichere Grundlage für die Definition der progressiven perniciösen Anaemie wurde erst geschaffen, als die grosse und auffallende Lücke in Biermer's Arbeiten: eine genaue Darstellung der Blutveränderungen, ausgefüllt wurde; die Möglichkeit, die auseinander gesprengten Glieder wieder zu sammeln, verdanken wir unstreitig der Bluthistologie. Einige der progressiven perniciösen Anaemie eigentümliche Blutveränderungen, deren Bezeichnung als „specifische" noch an anderer Stelle ihre nähere Begründung finden soll, sind zum Teil schon in älteren Arbeiten von Hayem, Eichhorst, Laache, H. F. Müller hervorgehoben worden; Ehrlich hat das Verdienst, sie auf das schärfste gezeichnet und nach weiten Gesichtspunkten ihre entscheidende Bedeutung für die progressive perniciöse Anaemie dargethan zu haben. Nach Ehrlich's und seiner Vorgänger Arbeiten unterscheidet sich das Blut der typischen Fälle von progressiver perniciöser Anaemie hauptsächlich dadurch von den einfachen Anaemieen, dass es in mehr oder minder grosser Zahl rote Blutkörperchen, welche die Grösse der normalen übertreffen, aufweist, während bei den einfachen Anaemieen nur Erythrocyten vorkommen, deren Durchmesser normal oder kleiner als normal ist. Das Auftreten der Megalocyten im Blute, ebenso das Erscheinen ihrer kernhaltigen Vorstufen, der Megaloblasten, zeigt, dass die Regeneration des Blutes nicht mehr in physiologischer Weise erfolgt; dass auch nicht eine einfache Steigerung der physiologischen Regeneration, wie sie bei vielen einfachen Anaemieen leicht beobachtet werden kann, vorliegt, dass vielmehr die Blutneubildung in kleineren oder grösseren Bezirken des Knochenmarkes ihren physiologischen Charakter eingebüsst hat; dass sie nach

einem Typus erfolgt, welcher beim Erwachsenen niemals unter normalen Verhältnissen vorkommt, nach einem Typus, welcher der Bildung des Blutes im Embryonalleben gleicht.

Diese Merkmale, der Nachweis so eingreifender Veränderung in den Leistungen des wichtigsten blutbereitenden Organes des Knochenmarkes, scheiden mit scharfem Schnitte die Anaemieen, bei welchen sie gefunden werden, von allen anderen und vereinigen sie unter einem so markanten Zeichen, dass daraus die Notwendigkeit abgeleitet werden müsste, die megalocytischen und megaloblastischen Anaemieen den normocytischen und normoblastischen gegenüberzustellen, wenn diese Trennung nicht klinisch mit der von Biermer gegebenen Sonderung der progressiven perniciösen Anaemie von anderen anaemischen Zuständen zusammenfiele.

Wenn wir also am Beginn dieser Darstellung die Grenzen unserer Aufgabe abstecken, so kommen wir zu dem Ergebnis, dass wir uns mit den Krankheitsformen zu beschäftigen haben, welche durch die von Biermer und Ehrlich hervorgehobenen Merkmale, die natürlich an anderer Stelle noch eine eingehende Schilderung erfahren werden, gekennzeichnet sind. Wir werden aber dauernd im Auge behalten müssen, dass wir nicht eine Krankheit sui generis zu besprechen haben, sondern eine häufig vorkommende Gruppierung von Symptomen, welche bei verschiedenartigen Krankheitszuständen zu stande kommt.

b) Vorkommen, Ursachen und Entstehung.

Seitdem erst einmal die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das Bild der progressiven perniciösen Anaemie gelenkt worden ist, ist sie vielfach gesehen worden, und man kann sie kaum noch als eine grosse Seltenheit bezeichnen. In Berlin z. B. sind auf den inneren Abteilungen der drei grossen städtischen Krankenhäuser innerhalb von zehn Jahren rund 148.000 Patienten behandelt worden; dabei wurde die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie 274mal, also in etwa $2^0/_{00}$ sämtlicher innerer Erkrankungen, registriert.

Zweifellos besteht eine ungleichartige Disposition verschiedener Orte für die Erkrankung. Besonders häufig, wie stets hervorgehoben wird, kommt sie offenbar in Zürich und der nächsten Umgebung vor, wo ja auch Lebert, Gusserow, Biermer ihr erstes Beobachtungsmaterial sammelten. Demgegenüber stehen München und Prag, wo nach Weigl und Klebs die Krankheit sehr selten ist, so dass diese Städte sogar in den Ruf einer relativen Immunität gekommen sind. Worauf diese örtlichen Verschiedenheiten beruhen, ist uns vorläufig völlig dunkel. Die Erklärungen, welche sich auf Unterschiede in der Ernährung stützen, sind nur der Verlegenheit entsprungen, denn dass die angeblich bessere

Lebenshaltung der Münchener nicht das Schutzmittel gegen die Erkrankung abgeben kann, geht schon aus der Thatsache hervor, dass gar nicht selten Individuen in der günstigsten materiellen Lage von der Krankheit betroffen werden.

Aus der ersten grösseren Zusammenstellung von Krankengeschichten der progressiven perniciösen Anaemie von H. Müller schien schon hervorzugehen, dass das weibliche Geschlecht viel häufiger von der Erkrankung ergriffen werde als das männliche. Aus den grösseren Monographieen, Dissertationen und eigenen Beobachtungen habe ich zur Prüfung dieser Behauptung 240 Krankengeschichten von progressiver perniciöser Anaemie zusammengestellt. Davon betrafen 130 weibliche Patienten, 110 männliche; — von den oben erwähnten 274 Fällen der drei grossen Berliner städtischen Krankenhäuser (in den Berichtsjahren 1887/88 bis 1897/98) entfallen 172 auf das weibliche Geschlecht, 102 auf das männliche, wobei noch zu bemerken ist, dass die Frauenabteilungen der genannten Krankenhäuser eine etwas niedrigere Belegungsziffer haben als die Männerabteilungen. Es scheint demnach aus diesen doch ziemlich grossen Ziffern eine stärkere Empfänglichkeit des weiblichen Geschlechtes für die progressive perniciöse Anaemie, wie sie schon H. Müller behauptet hat, bestätigt zu werden.

Das Lebensalter, in welchem beide Geschlechter am häufigsten von der progressiven perniciösen Anaemie betroffen werden, sind die sogenannten „besten Jahre“. Aus den Krankheitsberichten der oben erwähnten 240 Fälle ergeben sich:

im	ersten	Jahrzehnt	1 Fall
„	zweiten	„	22 Fälle
„	dritten	„	61 „
„	vierten	„	67 „
„	fünften	„	47 „
„	sechsten	„	33 „
„	siebenten	„	7 „
„	achten	„	2 „

Sind so das dritte und vierte Jahrzehnt in ganz besonderem Masse der Krankheit ausgesetzt, so sind doch auch die hohen und niederen Altersstufen nicht gänzlich verschont. Der erwähnte Fall aus dem ersten Lebensdecennium betrifft ein achtjähriges Mädchen, bei dem die Krankheit sich an heftige Magendarmstörungen anschloss (H. Müller). Monti und Berggrün berichten aus der Litteratur und eigenen Erfahrungen über 16 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie im Kindesalter. Zwei von diesen Kindern standen noch im Säuglingsalter, fünf im Alter zwischen dem 1. und 5. Lebensjahre, und neun zwischen dem 5. und 14. Lebensjahre. Ich möchte aber hervorheben, dass die Diagnose der progressiven

perniciösen Anaemie aus dem morphologischen Verhalten des Blutes in den ersten Lebensjahren nicht gestellt werden sollte, weil in dieser Periode, selbst bei leichteren Erkrankungen, Abweichungen vom normalen Blutbefund eintreten, die, beim Erwachsenen beobachtet, eine sehr ernste Prognose geben, während sie bei jungen Kindern ohne jede ominöse Bedeutung sein können. — Dem hohen Greisenalter gehören der von Laache geschilderte Fall eines Mannes von 73 Jahren an, bei dem eine bestimmte Ätiologie nicht zu ermitteln war; der andere betrifft eine von Schauman beobachtete Frau, ebenfalls von 73 Jahren, welche einer Bothriocephalus-Anaemie erlag.

Eine Andeutung darüber, ob erbliche Verhältnisse irgend welchen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit haben, ist in der gesamten Litteratur meines Wissens nicht vorhanden. Die in dieser Beziehung in allen Büchern citierte Arbeit von Sinkler und Eshner, welche behaupten, drei Fälle essentieller Anaemie in einer Familie beobachtet zu haben, enthält nur so lückenhafte Angaben, dass sie für uns nicht verwertbar ist. Schmaltz citiert eine Arbeit von Klein, welcher zwei Geschwister an progressiver perniciöser Anaemie zu Grunde gehen sah.

Bezüglich der Constitution der Erkrankten zeigt sich kein charakteristischer Unterschied; kräftige, blühende Individuen werden ebenso schwer und ebenso häufig von der Erkrankung ergriffen, als schwächliche, zart gebaute.

Was die Lebensverhältnisse, die socialen und hygienischen Umstände der Erkrankten anbetrifft, so ist der Procentsatz der den wohlhabenden Ständen angehörenden im Verhältnis zur Gesamtheit der Bevölkerung anscheinend eher zu hoch als zu niedrig.

Wenn wir nun auf diejenigen Factoren, welche für die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie nach dem heutigen Stande unserer Erfahrungen eine Rolle spielen, eingehen wollen, so werden wir zweckmässig eine Gruppe dieser Krankheit voranstellen, welche in ihrer Ätiologie — wenn auch nicht in ihrer Pathogenese — als völlig geklärt bezeichnet werden darf: **„die Bothriocephalus-Anaemie“.**

Zuerst haben F. A. Hoffmann, Botkin, Reyher und bald darnach viele andere (specielle Litteratur s. Schauman) auf das häufige Vorkommen des Bothriocephalus in Fällen von progressiver perniciöser Anaemie hingewiesen und dem Wurm die Rolle des Krankheitserregers zugeschrieben. Nur von wenigen Autoren ist dieser Theorie widersprochen worden, und zwar mit dem Hinweise darauf, dass der Parasitismus des Bothriocephalus latus so sehr häufig, die Krankheit aber doch relativ selten sei; dass ferner Patienten eine enorme Anzahl (70—80 Exemplare) des

Bandwurmes beherbergen können, ohne anaemisch zu werden. Diese Thatsache, dass ein Krankheitserreger in einem Körper als harmloser Parasit, der gar keine pathologischen Erscheinungen hervorruft, existieren kann, während er in anderen ganz specifische Wirkungen entfaltet, steht ja nicht ohne Analogie da: sind doch auch pathogene Bakterien (Diphtheriebacillen, Pneumococcen u. s. w.), deren volle Virulenz das Tierexperiment nachwies, oft genug im gesunden, lebenden Körper gefunden worden, ohne dass man damit in der Anschauung von ihrer pathogenetischen Bedeutung sich hat erschüttern lassen. Der bündigste Beweis aber für die ursächliche Bedeutung des Bothriocephalus latus wird durch die nun so oft constatierte, rasch eintretende, völlige und endgültige Heilung der schweren Anaemie nach Abtreibung des Wurmes geliefert.

Vorübergehend ist, unter anderen von Biermer selbst, die Identität der Bothriocephalus-Anaemie mit der progressiven perniciösen Anaemie bestritten worden; in der neueren Zeit sind diese Stimmen gänzlich verstummt, denn die Krankengeschichten und Obductionsberichte glichen sich in den wesentlichsten Punkten aufs genaueste. Nachdem Schauman nun durch genaue mikroskopische Blutuntersuchungen gezeigt hat, dass die Bothriocephalus-Anaemie auch die von Ehrlich geforderten Kennzeichen besitzt, kann die Berechtigung und die Notwendigkeit, die Bothriocephalus-Anaemie als progressive perniciöse Anaemie mit erkannter Ätiologie zu bezeichnen, nicht mehr geleugnet werden.

Wenn wir nun auch an der Thatsache, dass der Bothriocephalus eine echte progressive perniciöse Anaemie erzeugen kann, nicht mehr zweifeln, so ist damit die Frage nicht erledigt, auf welche Weise der Wurm so wirkt. Es hatte, wie schon oben erwähnt, vielfach stutzig gemacht, dass schwere Anaemieen nur bei einem geringen Teile der mit dem Bandwurm behafteten Individuen gefunden wird; auch liess die Schwere der Erkrankung gar keine Beziehung zu der Anzahl der Würmer erkennen; es muss also das Schmarotzen des Wurmes an und für sich noch nicht zur Anaemie führen. Da nun die an Anaemie Erkrankten keinerlei Merkmale aufwiesen, um sie als besonders disponiert ansehen zu müssen, so muss man notgedrungen annehmen, dass in dem Verhalten oder den Eigenschaften des Parasiten noch ein besonderes hinzutritt, welches ihn aus einem verhältnismässig harmlosen Darmbewohner zu einem höchst gefährlichen Krankheitserreger macht.

Von allen den Theorieen, welche hierüber aufgestellt sind, erscheint diejenige bei weitem am besten gestützt, welche annimmt, dass nicht der gesunde lebende Parasit, sondern nur der erkrankte oder abgestorbene seinem Wirte so verhängnisvoll werden kann. Schapiro hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, dass durch eine Erkrankung des Bandwurmes

oder sein völliges Absterben giftige Substanzen erzeugt werden, deren Resorption zur Anaemie führt. Wiltschur hat nach diesen Gesichtspunkten die Bandwürmer untersucht, deren Abtreibung 12 schwer Anaemische völlig geheilt hatte. „In allen Fällen waren die Bandwürmer entweder ganz tot, zerfallen, oder aber krank; die Krankheit des Bandwurmes constatierte ich an den Eiern, die starke Veränderungen erlitten hatten. In einem Falle von sehr schwerer Anaemie war der ausgetriebene Bandwurm so verwest und gab einen so widerlichen Geruch von sich, dass trotz der Carbollösung, mit der ich ihn begossen hatte, es ziemlich vielen Mutes bedurfte, die Untersuchung fortzusetzen. — Auf Grund dieser Betrachtung glaube ich annehmen zu müssen, dass der Bothriocephalus nur dann die schwere Anaemie hervorzurufen vermag, wenn er krank ist oder abstirbt. — Von dem Grade der Zersetzung, von der Menge der resorbierten Verwesungsproducte hängt auch die Schwere der Erkrankung ab.“

Der Einwand, der gegen diese Theorie am meisten zu sprechen schien, dass nämlich schwere Anaemieen auch dann vorkommen, wenn der Parasit lebend und frisch im Darm gefunden wurde, verliert sehr an Gewicht durch Beobachtungen von Schauman, Neubecker u. a., dass die typische Anaemie auch in solchen Fällen beobachtet wurde, wo in den Ausleerungen zwar Bothriocephaluseier gefunden wurden, wo aber weder durch die Abtreibung, noch post mortem durch die Obduction der Parasit selbst entdeckt werden konnte. Dass derselbe noch ziemlich kurze Zeit vor dem Auftreten der Eier in den Ausleerungen im Darm vorhanden gewesen sein muss, kann nicht bezweifelt werden; wenn trotz sorgfältiger Beobachtungen gar keine Proglottiden gefunden wurden und, wie in einigen Fällen die Section zur völligen Sicherheit feststellte, der Darm in der That keine Wurmglieder enthielt, so ist die ungezwungenste Erklärung, dass der Wurm abgestorben war und völlig resorbiert worden ist. Diese Resorption führte dem Organismus die stark giftigen Substanzen zu. Es steht nun der Annahme nichts im Wege, dass es zur Resorption abgestorbener und verfaulter Wurmglieder gekommen ist, selbst wenn noch lebende und wohlerhaltene Parasiten im Darme sich finden; der citierte Einwand gegen die sehr einleuchtende Theorie von Schapiro und Wiltschur lässt sich somit leicht zurückweisen.

Schauman und Tallqvist haben, wie schon an anderer Stelle erwähnt, zur Begründung der Theorie von der Giftwirkung des Bothriocephalus latus wertvolles positives Material geliefert. Sie extrahierten die Leiber von Bothriocephalus mit Kochsalzlösung und gewannen so einen Auszug, welcher beim Hunde stark globulicide Wirkung entfaltete. In einem Falle setzte der Extract z. B. innerhalb von zwei Wochen die Blutkörperchenzahl von 7,200.000 auf 3,400.000 herab und rief auch

sonstige Erscheinungen einer schweren Anaemie hervor: hochgradige Blässe der Schleimhaut, grosse Mattigkeit, auch ein leises Geräusch am Herzen trat auf. Die Autopsie des an Erschöpfung zu Grunde gegangenen Tieres wies ausser der allgemeinen Anaemie der Organe starke Eisenreactionen der Milz und Leber auf. Über die Morphologie des Blutes in diesen Versuchen machen die Verfasser keine bestimmten Angaben.

Wenn es auch sehr wünschenswert ist, dass diese Untersuchungen noch an grösserem Materiale wiederholt werden, so liegt in ihnen doch ein sehr bestimmter Hinweis auf die Pathogenese der Bothriocephalus-Anaemie. Die dem Parasiten entstammenden, im Tierversuche nachgewiesenen Gifte können vermutlich ihre blutauflösende Wirkung auch im Menschen entfalten, und die fortgesetzte Zerstörung von Blutkörperchen führt notwendigerweise zu einer Anaemie. Dass aber — wenigstens beim Menschen — das Knochenmark nicht wie bei anderen Blutverlusten mit einer gesteigerten Production normaler Zellen antwortet, sondern in mehr oder weniger grossem Umfange den dem erwachsenen Organismus ganz fremdartigen Typus der megaloblastischen Blutneubildung annimmt, weist darauf hin, dass das Gift des Parasiten nicht erst der Vermittlung der Anaemie bedarf, sondern direct auf das blutbildende Organ einzuwirken vermag.

Dadurch, dass die Bothriocephalus-Anaemie in ihrer Ätiologie genügend aufgeklärt ist und auch unsere Vorstellungen von der Entstehungsweise der Krankheit in ganz bestimmte Richtung gebracht sind, ist sie uns von allergrösstem Wert für die Erkenntnis der progressiven perniciösen Anaemie überhaupt. Alle Capitel der Pathologie und auch die therapeutischen Bestrebungen werden aus den Beobachtungen an der Bothriocephalus-Anaemie mit allergrösstem Nutzen schöpfen können. Daher hat Schauman mit seiner ausgezeichneten und inhaltreichen Bearbeitung dieses Themas sich ein Verdienst von allgemeiner Bedeutung erworben. Es ist gar keine Frage, dass die Kliniker, welche in der Lage sind, Bothriocephalus-Anaemie häufig zu sehen, in besonderem Masse begünstigt sein werden, brennende Fragen über die Lehre der progressiven perniciösen Anaemie mit der Sicherheit und Genauigkeit zu lösen, welche auf anderen Gebieten nur durch das Tierexperiment erreichbar ist.

Hierher gehört vor allem die noch immer im Streite der Meinungen stehende Frage, ob es notwendig oder überhaupt zulässig ist, die progressive perniciöse Anämie von den anderen anaemischen Zuständen loszulösen. Diejenigen, welche dieses Vorgehen beanstanden, sehen in der progressiven perniciösen Anaemie nur einen graduellen Unterschied gegenüber den anderen Anaemieen; sie verwerfen die Bezeichnung durch den Sondernamen „Anaemia perniciosa“, setzen dafür den Ausdruck „Anaemia gravis“

und verwischen dadurch jegliche qualitative Unterscheidung der Biermerschen Anaemie von den einfachen chronischen Anaemieen, der megalocytischen von den normocytischen. Wenn auch an anderer Stelle gerade diese Frage noch einmal im Zusammenhang erörtert werden wird, so soll doch hier darauf hingewiesen werden, wie wertvoll in diesem Punkte die Kenntnis der Bothriocephalus-Anaemie ist.

Bei Schauman finden sich einige Fälle erwähnt, die man auf Grund ihres allgemeinen Habitus, der Blutkörperchenzahl, des Haemoglobingehaltes gar nicht als hohe, sondern höchstens als mittlere Grade der Blutarmut bezeichnen kann; trotzdem zeigten sie im mikroskopischen Blutbild die Ehrlich'schen Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie auf das deutlichste ausgeprägt, ebenso wie die schweren und schwersten Fälle. Zwar sind gerade nach dieser Richtung die bisherigen Resultate und Beobachtungen noch zu ergänzen, vor allem müssen noch leichtere Fälle gesucht und genau beschrieben werden, aber meines Erachtens geht schon aus unseren bisherigen Kenntnissen hervor, dass das Gift des Bothriocephalus latus direct es ist und nicht eine von ihm anfänglich erzeugte einfache Anaemie, welche die charakteristischen Abweichungen des Knochenmarkes von seiner normalen Function veranlasst hat. Das viel missbrauchte Wort „specifisch" dürfte in Bezug auf diese Wirkungsweise wirklich voll berechtigt sein.

In einer neueren Arbeit bezeichnet Grawitz die durch Abtreibung des Wurmes heilbaren Fälle von Bothriocephalus-Anaemie als „einfache secundäre Anaemie", während er nur die trotz der Abtreibung unaufhaltsam zum Tode führenden Fälle als „wahre progressive perniciöse Anaemie" anerkennt. Mir erscheint diese Bestimmung des Wesens der Krankheit aus der Prognose gezwungen im Hinblick auf die völlige Gleichheit des klinischen und haematologischen Bildes; der Unterschied der durch Wurmabtreibung heilbaren und der nicht mehr heilbaren ist kein essentieller, sondern zweifellos ein Gradunterschied. Freilich lassen sich die Grenzen des Intensitätsgrades, bei welchem die Prognose absolut schlecht wird, nicht zahlenmässig scharf bestimmen, ebensowenig wie dies bei anderen Formen der progressiven perniciösen Anaemie oder einfachen Anaemieen möglich ist; und wenn bei gleichem Intensitätsgrade der Bothriocephalus-Anaemie von zwei Fällen der eine geheilt wird, der andere einen tödlichen Ausgang nimmt, so besteht zwischen ihnen derselbe Unterschied wie etwa zwischen zwei Fällen gleich schwerer acuter posthaemorrhagischer Anaemie, von denen der eine nach Stillung der Blutung sich noch erholt, der Organismus des anderen aber, insbesondere die Blutneubildung, nicht mehr zu der Energie gebracht werden kann, welche die Erhaltung des Lebens und die Wiederherstellung ermöglicht. Billigt man aber die Grawitz'sche Einteilung der Bothriocephalus-Anaemie, so muss

man auch für die posthaemorrhagischen und alle anderen anaemischen Zustände eine essentielle Scheidung zwischen tödlicher und nicht tödlicher Erkrankung vornehmen. Nach dem gesamten in der Litteratur niedergelegten Material — ich selbst hatte leider nie Gelegenheit, Bothriocephalus-Anaemie zu beobachten — komme ich daher zu dem Schlusse, dass der Bothriocephalus unter bestimmten noch nicht völlig aufgeklärten Bedingungen im stande ist, eine Anaemie hervorzurufen, welche ein reines Bild der Biermer-Ehrlich'schen Anaemie darbietet; und noch einmal möchte ich hervorheben, dass schon die Erkrankungen leichten Grades klinisch und haematologisch ein Gepräge haben, welches sie von der einfachen chronischen Anaemie trennt.

Leider muss man heute noch bekennen, dass unsere Erfahrungen über die Bothriocephalus-Anaemie unser gesamtes positives Wissen über die Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie darstellen. Zwar galten von Anfang an bestimmte Anschauungen über die Ursachen dieser Krankheit; aber dieselben fussten zum Teil auf zufälligen Erfahrungen, deren Verallgemeinerung sich später als unberechtigt erwies; oder es erhoben sich bei genauerem Studium gewichtige Bedenken, ob nicht die früher als causal angesehenen Erscheinungen der Anaemie coordiniert oder gar eine Folge derselben wären.

Von allen früheren Autoren wurde z. B. eine Gruppe besonders abgezweigt: die der progressiven perniciösen Anaemie als Folge von Schwangerschaft und Geburt. Diese Fälle sind gewissermassen historisch wichtig, denn schon vor der Biermer'schen Publication haben Lebert und namentlich Gusserow Fälle schwerer Anaemie bei Schwangeren beschrieben, welche wir auch heute, nach Durchsicht der Krankengeschichten und Obductionsbefunde, ohne weiteres der progressiven perniciösen Anaemie zurechnen können, trotzdem natürlich eingehende haematologische Untersuchungen nicht angestellt sind. Unter diesen Fällen, von denen Eichhorst in seiner Monographie schon 29 zusammenstellen konnte, unterscheidet man vielleicht zweckmässig einige Untergruppen: 1. solche, die während der Schwangerschaft durch heftiges Erbrechen und Durchfälle schwerer Inanition ausgesetzt waren. 2. Fälle, in denen durch Nasenbluten, Blutungen aus Varicen u. s. w. während der Schwangerschaft oder durch schwere Blutverluste bei der Entbindung die Anaemie herbeigeführt worden zu sein scheint. 3. Fälle, in denen die Schwangerschaft ganz ohne Ernährungsstörung oder Blutverluste verlief und dennoch eine Anaemie während der Gravidität entstand und progressiv, gewöhnlich nachdem die Entbindung schon im achten Monat eingetreten war, den Tod herbeiführte. Man könnte wohl die beiden ersten Untergruppen einfach den Anämieen durch Inanition und durch Blutung zurechnen

und allenfalls bei der dritten Art einen besonderen Einfluss der Schwangerschaft annehmen. Am ehesten gäben wir wohl der Vorstellung Raum, dass die Schwangerschaft zu einer perniciösen Anaemie führt, durch die ausserordentlichen Ansprüche, welche an den mütterlichen Organismus durch die Bildung der Frucht gestellt werden. Birch-Hirschfeld führt die Schädigung des Blutlebens auf Zerfallsproducte zurück, welche aus der Placenta stammen und zunächst eine Zersetzung des Plasma herbeiführen, deren weitere Folge die Schädigung der Blutzellen ist; Lebert wollte die Erklärung in besonderen nervösen Einflüssen sehen. Aber an eine gewissermassen specifische Fähigkeit der Schwangerschaft, progressive perniciöse Anaemie zu erzeugen oder die Disposition dafür zu schaffen, kann man angesichts der doch verhältnismässig äusserst geringen Zahl von Fällen gewiss nicht glauben. Mir erscheint es ferner sehr auffällig, dass in der neueren Litteratur so gut wie gar keine Berichte über progressive perniciöse Anaemie zu finden sind, in deren Anamnese die Schwangerschaft oder das Puerperium eine Rolle spielt. Zum Teil mag das ja daran liegen, dass nunmehr, seitdem das Krankheitsbild so allgemein bekannt ist, Casuistik im allgemeinen und mit Recht nicht mehr veröffentlicht wird. Wenn aber Eichhorst unter 50 weiblichen an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten 29 Erkrankungen auf Schwangerschaft und Geburt zurückführt, so finde ich bei 26 weiblichen Erkrankten eigener Beobachtung und aus der Litteratur (Grawitz, Laache, Fr. Müller, Haarth, Plümecke, Dorn, Koch) nur einen einzigen, bei welchem man allenfalls einen Zusammenhang zwischen der Krankheit und einer vorausgehenden Gravidität annehmen könnte (Laache Fall 9). Die neueren Lehrbücher der Geburtshilfe erwähnen die progressive perniciöse Anaemie, soweit ich sehen kann, immer nur mit Hinweis auf die älteren Arbeiten von Gusserow u. a.; Ahlfeld hebt ausdrücklich hervor, dass er nie einen derartigen Fall beobachten konnte. Eichhorst's Casuistik ist nun aber in der überwiegenden Mehrzahl (22) den Berichten Schweizer Forscher entnommen. Das spricht doch mit grosser Bestimmtheit dafür, dass an diesem auffallend häufigen Vorkommen der Schwangerschaftsanaemie in der Schweiz, besonders im Canton Zürich, locale Einflüsse schuld sind, eine Vermutung, welche Gusserow schon in seiner ersten Publication ausgesprochen hat. Die Natur dieser Einflüsse ist für uns noch völlig in Dunkel gehüllt; ja vielleicht handelt es sich dabei noch um zeitlich veränderliche Momente. In gewissen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie aber „eine specielle Schwangerschaftskrankheit“ zu sehen, also in ihnen die Entstehung der Krankheit auf einen ganz besonderen eigenartigen Einfluss der Gravidität zurückzuführen, dazu bieten die bekannt gewordenen Beobachtungen keine Veranlassung mehr.

Abgesehen von der besonderen Gruppe der Schwangerschaftsanaemie kann man die beobachteten Fälle von progressiver perniciöser Anaemie bezüglich ihrer Ätiologie in einer Weise gruppieren, deren Übereinstimmung mit der von uns im vorigen Capitel aufgestellten Einteilung der einfachen chronischen Anaemie eine vollständige ist. Man findet die progressive perniciöse Anaemie häufig:

1. in Fällen, bei denen wiederholte oder lang andauernde Blutungen voraufgegangen waren;

2. in Fällen, in denen äusserst schlechte Ernährung, elende Wohnungsverhältnisse, Überarbeitung u. ä. m. auf die Gesundheit eingestürmt waren;

3. im Gefolge anderer Krankheiten, insbesondere der Verdauungsorgane, ferner der Syphilis, der Malaria, des Typhus abdominalis.

Wenn wir nicht in überflüssige Wiederholungen verfallen wollen, so muss an dieser Stelle auf die Auseinandersetzungen hingewiesen werden, die wir der Bedeutung der eben erwähnten Momente für die Entstehung der einfachen chronischen Anaemieen gewidmet haben. Es zeigte sich dort, dass in vielen und den wichtigsten Punkten der anaemisierende Einfluss jener Momente, der ja schlechterdings nicht zu bezweifeln ist, durchaus noch der Aufklärung bedarf. Sehen wir nun, dass dieselben Schädigungen auch in der Vorgeschichte progressiver perniciöser Anaemieen häufig beobachtet werden, so können wir wohl sagen: im Gefolge aller Schädigungen, welche eine einfache Anaemie hervorzurufen imstande sind, kann auch eine progressive perniciöse Anaemie sich herausbilden. Der einfachen Anaemie in den verschiedensten Gradabstufungen begegnen wir nun doch zweifellos in einer Häufigkeit, welche der Verbreitung ihrer Ursachen einigermassen entspricht, im Vergleich hierzu bilden die Fälle von progressiver perniciöser Anaemie eine geradezu verschwindende Seltenheit. Bei unzähligen Proletariern sehen wir durch den Pauperismus die Gesundheit in schwerstem Grade zerrüttet, die Symptome einer einfachen Anaemie in aller Stärke ausgebildet; wie unendlich wenig erkranken im Vergleich hierzu an progressiver perniciöser Anaemie! Dasselbe gilt von den Wirkungen der Blutungen, von den Einflüssen der verschiedenen organischen und constitutionellen Erkrankungen. Welche Bedingungen müssen eintreffen, dass dieselben Ursachen, welche Tausende von Malen eine einfache Anaemie erzeugten, einmal zu einer progressiven perniciösen Anaemie führen?

Die Antwort, welche am häufigsten auf diese Frage gegeben wird, dass hier nur ein gradweiser Unterschied besteht, dass die progressive perniciöse Anaemie nur die höchste Intensität der Anaemie, nur eine weitere Steigerung der einfachen Anaemie bedeutet, hat gewiss den Vorzug der Bequemlichkeit; aber sie lässt doch höchst gewichtige Bedenken, die sich gegen sie erheben, unbeachtet. Erstens sehen wir oft genug

eine einfache Anaemie die höchsten Grade erreichen, wie sie selbst viele Fälle von progressiver perniciöser Anaemie nicht darbieten: Haemoglobinwerte unter 20 und 15 % und Zahlen der roten Blutkörperchen unter 500.000. Trotz des extremen Grades dieser beiden Symptome zeigt das mikroskopische Blutbild einen ganz anderen Charakter als entsprechend schwere, ja selbst leichtere Fälle von progressiver perniciöser Anaemie; vergleicht man das Blutbild extremer Fälle beider Arten, so ist, wie aus der an den betreffenden Orten gegebenen speciellen Symptomatologie des Blutes hervorgeht, der Unterschied zwischen beiden so greifbar, dass selbst der weniger Geübte ihn erkennen und anerkennen wird. Die einfache Anaemie und die progressive perniciöse Anaemie haben in sich weitgehende Gradunterschiede: wir kennen leichte und schwere Fälle einfacher Anaemie, und wir kennen „leichte" (d. i. beginnende) und schwere Fälle von progressiver perniciöser Anaemie. Aber es kann nicht aus der einfachen Anaemie einfach durch Steigerung der Intensität die zweite hervorgehen, sondern wenn einmal eine progressive perniciöse Anaemie auf dem Boden einer einfachen Anaemie erwächst, so ist hier in Wahrheit eine neue Krankheit entstanden.

Über die Natur dieses Vorganges sind wir aber noch durchaus unwissend. Für die aus der Analogie mit der Bothriocephalus-Anaemie entnommene Anschauung, dass die Umwälzung der Knochenmarkfunction auf den Reiz giftiger Substanzen zurückgeführt werden muss, fehlt in vielen Fällen der „progressiven perniciösen Anaemie post anaemiam simplicem" noch jeder positive Anhalt. Stockman hat zur Erklärung der progressiven perniciösen Anaemie aus einfacher Anaemie die Veränderungen herangezogen, welche in vereinzelten Fällen einfacher Anaemie die Capillaren, besonders der inneren Organe, betreffen; die als Folge dieser Gefässdegeneration auftretenden Blutungen sollen nach Stockman die eigentliche Ursache für die Entstehung der perniciösen Form der Anaemie abgeben.

Aus den casuistischen Mitteilungen über progressive perniciöse Anaemie der letzten zehn Jahre ist zu ersehen, dass bei einem grösseren Bruchteil von Patienten eine überstandene **Syphilis** durch die Anamnese, die klinische Untersuchung oder durch die Obduction nachgewiesen werden konnte. Es ist auf Grund des bisherigen Materials nicht zu entscheiden, ob hier ein genetischer Zusammenhang zwischen Syphilis und der Anaemie besteht oder ein zufälliges Zusammentreffen vorliegt. Selbst wenn man von den älteren Krankengeschichten absieht — in der grossen Zusammenstellung Eichhorst's findet sich z. B. nur ein Fall, bei dem ein Zusammenhang mit Syphilis allenfalls

angenommen werden könnte — so sind doch auch in der neueren Casuistik, aus der Zeit nach Fr. Müller's Publication, welche die Aufmerksamkeit der Kliniker speciell auf diesen Punkt gelenkt hatte, die Fälle durchaus nicht so übermässig häufig, bei denen einer zweifellosen progressiven perniciösen Anaemie eine Syphilis sicher vorausgegangen war. Bei der äusserst grossen Verbreitung der Syphilis*) muss man sich vor weitgehenden Schlüssen aus statistischen Feststellungen sehr hüten; jedenfalls gehörte ein viel grösseres Zahlenmaterial dazu, als bisher darüber für die progressive perniciöse Anaemie vorliegt.

Auch die Feststellung der ursächlichen Bedeutung der Syphilis für die progressive perniciöse Anaemie „ex juvantibus", wie sie in einigen Fällen von Fr. Müller versucht ist, kann nicht als begründet angesehen werden; wenn auch mehrere Male eine antisyphilitische Cur den Zustand der Kranken, speciell den anaemischen Befund gebessert hat, so gehören diese Besserungen nach der Aufnahme in eine Krankenanstalt zu so ausserordentlich häufigen Erscheinungen im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie selbst, dass der etwaige Einfluss des Quecksilbers oder der Jodpräparate hierbei nur schwer erkennbar ist. Laache fand sogar in einem Falle, in welchem Syphilis sicher nachweisbar war, und bei dem er selbst einen Zusammenhang zwischen der progressiven perniciösen Anaemie und der Syphilis für wahrscheinlich hielt, die antisyphilitische Behandlung nicht nur nicht unwirksam, sondern geradezu schädlich, während die Wirkung des Arsens, wie in so vielen anderen Fällen, so auch in diesem ziemlich prägnant war.

Eine besondere Hervorhebung in dem Abschnitte über die Ätiologie verdienen noch die sehr zahlreichen Fälle der progressiven perniciösen Anaemie, bei welchen im klinischen und anatomischen Bilde **Störungen von Seiten des Intestinaltractus** unsere Aufmerksamkeit auf sich lenken. Wir haben bei der Besprechung der einfachen Anaemie schon auseinandergesetzt, dass eine Blutarmut auf dem Boden von Verdauungsstörungen teils durch die damit verbundene relative Inanition, teils durch Resorption toxischer Stoffe oder auch durch die Verbindung beider zu erklären ist. Für die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie durch die Aufnahme giftiger Substanzen aus dem Darmcanale spricht einmal die naheliegende Beziehung auf die Bothriocephalus-Anaemie, ferner kann manchen therapeutischen Erfahrungen nach dieser Richtung vielleicht einige Beweiskraft zugesprochen werden. So berichtet Sandoz durch fortgesetzte Magenausspülungen, Jürgensen durch eine einmalige

*) H. Neumann fand, dass unter sämtlichen Kranken des Krankenhauses Moabit zu Berlin mindestens 22·4 % vorher an Syphilis erkrankt waren.

energische Entleerung des Darmes je einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie „geheilt“ zu haben. Dass aber die Beweiskraft solcher Beobachtungen nur eine bedingte ist, folgt aus der Häufigkeit solcher scheinbaren Heilungen, welche nur vorübergehende Remissionen der progressiven perniciösen Anaemie sind.

Welche Bedeutung den atrophischen Processen in der Magen- und Darmwandung auch für die Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie beigemessen werden muss, wird an anderer Stelle ausführlicher zu besprechen sein (s. S. 149). Hier sei nur noch einmal hervorgehoben, dass sie weniger eine Ursache der Anaemie, als ihr vielmehr coordinirt oder gar erst ihr Product zu sein scheinen.

Sehr verschiedenartig sind die Beziehungen der Tumoren des Magendarmcanals, und zwar insbesondere des Magencarcinoms zur progressiven perniciösen Anaemie. Dass diese Geschwulst häufiger als irgend eine andere die schwersten anaemischen Zustände herbeiführt, darüber besteht gar kein Zweifel. Die schwere Kachexie, zu welcher ein längere Zeit bestehender Magenkrebs mit seiner schweren Störung der Ernährung, seinen complicierenden Blutungen, sowie durch die Herbeiführung schädlicher Gährungen im Magen und seine eigene specifische Giftigkeit führt, ist ausnahmslos auch mit einer Verschlechterung der Blutzusammensetzung verbunden, und wohl die niedrigsten Werte des Haemoglobingehaltes und der Blutkörperchenzahlen beziehen sich auf Fälle von Carcinoma ventriculi in fortgeschrittenem Stadium. Bei weitem die Mehrzahl dieser Fälle weist aber im Blutbild die ausgesprochenen Charaktere der einfachen chronischen Anaemie auf; und zwar steht hier die Intensität der Anaemie ungefähr im directen Verhältnis zu der Stärke der Kachexie; in einigen wenigen sehr vorgeschrittenen Fällen sieht man bei häufig wiederholten Untersuchungen hin und wieder einige Megalocyten und Megaloblasten, ohne dass der totale Eindruck des mikroskopischen Bildes dadurch wesentlich abgeändert würde. Bevor die Blutbildung noch in erheblichem Masse den megaloblastischen Typus annehmen kann, pflegt das Carcinom schon den Tod herbeizuführen.

Dem gegenüber stehen einige seltene Fälle, die meines Wissens zwar in den Lehrbüchern häufiger erwähnt, jedoch nur selten genauer beschrieben und in ihrer Bedeutung gewürdigt worden sind; ich meine hier Fälle, welche bei Lebzeiten unter dem typischen Bilde der Biermer-Ehrlich'schen Anaemie verlaufen, und bei denen die Obduction, abgesehen von den der Anaemie entsprechenden Befunden, auch ein Magencarcinom, verbunden mit totaler oder teilweiser Atrophie der Magenschleimhaut, aufdeckt. — Einer dieser Fälle, welchen v. Noorden bei Lebzeiten beobachtet und als progressive perniciöse Anaemie bezeichnet hatte, ist von O. Israel seciert und beschrieben worden. Es fand sich dicht

unter der kleinen Curvatur 4 *cm* vom Pylorus eine Geschwulst „von der Grösse eines starken Kirschkerns", die in der mikroskopischen Untersuchung als Carcinom erkannt wurde. Das Fettpolster der Leiche wird als „ziemlich reichlich" angegeben. Die Symptome der Anaemie waren reichlich ein halbes Jahr vor dem Tode deutlich ausgesprochen. — Ich selbst hatte Gelegenheit, zwei solcher Fälle zu sehen. Bei dem einen (Fall II.) hatte ich auf Grund des klinischen Bildes und des Blutbefundes eine progressive perniciöse Anaemie diagnosticiert; auch hier fand sich zu unserer Überraschung ein ringförmiges fibröses Carcinom des Pylorus ohne jede Ulceration, welche bei Lebzeiten gar keine Symptome gemacht hatte. — Einen weiteren Fall sah ich erst vor kurzem in der Abteilung des Herrn Prof. Renvers, der mir freundlichst erlaubt hat, ihn hier zu erwähnen: er ist dem vorigen ganz parallel; klinisch und mikroskopisch eine echte progressive perniciöse Anaemie; bei der Obduction fand sich an der grossen Curvatur ein haselnussgrosses Carcinom.

Wenn man in diesen Fällen, welche durch weitere casuistische Mitteilungen ergänzt zu werden verdienten, die progressive perniciöse Anaemie und das Carcinoma ventriculi nebeneinander sieht, so wird man angesichts der äusserst geringen Ausdehnung des Tumors und des guten Ernährungszustandes die Todesursache lediglich in der Anaemie sehen wollen. Die Anaemie aber, so nimmt Israel für seinen Fall noch an, ist trotz der Kleinheit der Geschwulst dennoch auf diese zurückzuführen, weil dieselbe die Quelle häufig wiederholter Blutungen für sie gewesen ist. Die Reste solcher Blutungen liessen sich in der Umgebung der Geschwulst noch mikroskopisch nachweisen. Ich bin dagegen vielmehr geneigt, anzunehmen, dass das Carcinom auf dem Boden der progressiven perniciösen Anaemie sich anzusiedeln begonnen hatte. Die kleinen Blutungen entsprechen den bei progressiver perniciöser Anaemie in allen Organen häufig anzutreffenden Haemorrhagieen und können allenfalls zur Beschleunigung des Exitus in dem einen Falle beigetragen haben. — W. Fenwick hat auf den nicht seltenen Zusammenhang zwischen Atrophie des Magens und Magenkrebs hingewiesen. Andererseits bestehen, wie wir an anderer Stelle eingehend zu besprechen haben werden, enge Beziehungen zwischen Atrophie der Magendarmwandungen und der progressiven perniciösen Anaemie; es ist also auch ein Nexus zwischen progressiver perniciöser Anaemie und Carcinom einleuchtend.

So darf aus dem Vorhergehenden der Schluss gezogen werden: die Beziehungen zwischen progressiver perniciöser Anaemie und Carcinoma ventriculi können zweifache sein; erstens kommen Fälle von Magencarcinom vor, welche zu schwerer Kachexie und Anaemie geführt haben, wobei dann auf dem Boden der schweren einfachen Anaemie eine progressive perniciöse Anaemie sich entwickelt hat, und zweitens Fälle von progressiver

perniciöser Anaemie, welche für die Entwicklung eines Carcinoms des Magens vielleicht durch Vermittlung der Atrophie der Schleimhaut einen günstigen Boden abgeben. In letzteren Fällen pflegt das Carcinom keine oder nur unbedeutende klinische Erscheinungen zu machen.

Eine ganz besondere Stellung nehmen in der Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie **Veränderungen des Knochenmarkes** ein. Dass zwar die fast regelmässig bei dieser Krankheit zu findende Umwandlung des Fettmarkes in rotes, lymphoides, functionierendes Mark einen Vorgang darstellt, welcher mit der Ätiologie nichts zu thun hat, ist heute allgemein anerkannt. Dagegen sind einige Fälle schwerer, teils primärer, teils secundärer, metastatischer Erkrankung des Knochenmarkes veröffentlicht worden, welche klinisch, d. h. soweit die Biermer'sche Symptomengruppe in Frage kommt, als echte progressive perniciöse Anaemie erscheinen. Ein Teil der Fälle ist allerdings in einer Zeit veröffentlicht, in welcher die mikroskopische Analyse des Blutes unseren jetzigen Ansprüchen noch nicht genügen konnte. Hierher gehören die häufig citierten Fälle von Litten und Waldstein, in denen multiple Eiterherde und Tumorenbildung in grossen Bezirken des Knochenmarkes, mit consecutiver Veränderung desselben, gefunden wurden. Aus der neueren Zeit stammen Fälle, welche ausgezeichnet beobachtet und deren Blutbefund längere Zeit hindurch regelmässig erhoben worden ist. Wir können unter ihnen zwei Gruppen unterscheiden: in die erste fallen ein von Ehrlich und P. Grawitz beschriebener Fall von Sarcomatose des Knochenmarkes, sowie die bekannte Beobachtung Nothnagel's eines Falles von „Anadenia ossium". In diesen beiden Fällen war die Knochenmarkfunction völlig ausgeschaltet, so dass auch nicht die megaloblastische Art der Blutbildung in ihm stattfand; wir würden demnach diese Fälle heute trotz ihrer weitgehenden klinischen Ähnlichkeit mit der progressiven perniciösen Anaemie nicht zu dieser Krankheit rechnen, weil ihnen die charakteristischen Veränderungen des Blutbildes abgehen. — In eine zweite Gruppe fallen wiederum zwei Fälle: der eine von ihnen, aus v. Leyden's Klinik, ist sehr ausführlich in einer Dissertation von G. Lazarus beschrieben worden, der andere unter Neusser von I. Epstein beobachtet. In beiden Fällen waren die Kliniker durch die sehr bedeutsamen Abweichungen des Blutbildes von der progressiven perniciösen Anaemie dazugekommen, die Diagnose dieser Krankheit nur bedingt zu stellen, und die Autopsie gab ihnen Recht, indem sie Tumorenbildungen im Knochenmarke aufdeckte, durch welche die Fälle, als von der progressiven perniciösen Anaemie weit verschieden, gekennzeichnet wurden. Diese ausserordentlich seltenen Fälle, deren Bedeutung auch schon im I. Teile gewürdigt worden ist, dienen durch die an ihnen gemachten Beobachtungen zur

Aufklärung mancher strittiger Punkte über die Knochenmarkfunctionen und das Zustandekommen der lymphoiden Umwandlung des Knochenmarkes; aber zur Aufklärung der Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie tragen sie nicht bei.

Zum Schlusse haben wir uns noch mit den Fällen von progressiver perniciöser Anaemie zu befassen, in deren Anamnese kein einziger sicherer Anhaltspunkt für die Entstehung der Krankheit gefunden wird, bei denen auch die klinische Untersuchung und die Obduction keinerlei Organveränderungen aufdecken, auf welche die schwere Krankheit zurückgeführt werden könnte. Diese Formen bezeichnete man früher als „primäre" oder „essentielle", und manche Autoren erkennen sie auch heute noch ausschliesslich als progressive perniciöse Anaemie an, deren Trennung von anderen anaemischen Zuständen nothwendig und berechtigt ist. Diese Erkrankungen blieben so lange ein grosses Rätsel und gaben zu einer ansehnlichen Reihe von Theorieen Veranlassung, bis durch die Aufklärung der Bothriocephalus-Anaemie man wenigstens bei einer von ihnen die Entstehung der Krankheit verstehen lernte. Heute nimmt wohl die Mehrzahl der Autoren an, dass diese ganze Gruppe, je weiter unsere Kenntnisse fortschreiten werden, ihrer Bezeichnung als „primäre Anaemieen" verlustig gehen werde. Birch-Hirschfeld ist dieser Auffassung mit dem prägnanten Ausdruck **„kryptogenetische perniciöse Anaemie"** gerecht geworden. Es ist nicht zu bezweifeln, dass unter ihnen mehrere Arten sind, welche in ihrem Grundleiden, wohl auch in ihrer Pathogenese, gänzlich verschieden von einander sind, dass möglicherweise neben den reinen Intoxicationen auch Infectionen, nervöse und trophische Störungen den Biermer-Ehrlich'schen Symptomencomplex zu erzeugen im stande sind.

Für die infectiöse Natur der kryptogenetischen perniciösen Anaemie oder wenigstens einige Formen derselben führt Klebs die Beobachtung von Flagellaten ins Feld, welche er in schweren Stadien der Krankheit im frischen Blute fand; Frankenhäuser und Petrone wollten durch den Nachweis von Leptothrixformen eine bakterielle Infection in ihren Fällen nachgewiesen haben; Bernheim bezeichnete in einem Falle einen post mortem im Blute gefundenen Bacillus als Krankheitserreger; Perles sah kleine, stark lichtbrechende Körperchen mit starker activer Beweglichkeit im Blut in mehreren Fällen von progressiver perniciöser Anaemie; die parasitäre Natur dieser Körperchen hat allerdings schon der Autor selbst in Frage gestellt. Alle diese Beobachtungen haben das Schicksal gehabt, nachdem sie von ihren Entdeckern veröffentlicht worden waren, weder von ihnen selbst, noch durch andere Untersucher in weiteren Arbeiten hinreichend bestätigt zu werden. Hayem's Warnung,

bei der Untersuchung des frischen Blutes von progressiver perniciöser Anaemie sich nicht durch die oft äusserst lebhaften Eigenbewegungen der Mikrocyten täuschen zu lassen, enthält zugleich wohl die Kritik der soeben angeführten Beobachtungen.

In Ermanglung ausreichender Erklärungen für das Zustandekommen mancher progressiven perniciösen Anaemie auf dem somatischen Gebiete konnte es natürlich nicht ausbleiben, dass auch psychische Einflüsse der Urheberschaft beschuldigt wurden. Durchforscht man die Vorgeschichte eines Kranken, so wird man natürlich in den weitaus meisten Fällen irgend ein Ereignis finden, welches sicherlich in dem Kranken eine schwere Gemütsverstimmung erregt hatte, und welches auch in einem gewissen zeitlichen Zusammenhang mit dem Krankheitsbeginne stand. So veröffentlicht Curtin die Krankengeschichten zweier Patientinnen, welche nach einer plötzlichen, sehr schweren seelischen Erschütterung sich nicht mehr erholten, anaemisch wurden und schliesslich mehr als vier Jahre darauf ohne weitere Complication der Anaemie erlagen. Von einer dritten Patientin, mit einem ähnlichen Erlebnis, verzeichnet Curtin nur die schwere Erkrankung, ohne jedoch über ihren Ausgang eine Mitteilung zu machen. Will man wirklich, wie Curtin, einen Zusammenhang zwischen der Ausbildung des anaemischen Zustandes und der psychischen Alteration herstellen, so ist es doch viel einfacher, in den Störungen der Ernährung, welche ja häufig bei sehr Verstimmten sich herausbilden, die directe Ursache der Anaemie zu sehen, als in völlig unbekannten, ohne jede Analogie dastehenden Einflüssen der Psyche auf die Blutbereitung oder den Blutverbrauch.

c) Symptomatologie.

I. Die Veränderungen des Blutes.

Die Voranstellung der Schilderung des allgemeinen Krankheitsbildes durch Biermer, lässt es überflüssig erscheinen, auf dasselbe noch einmal einzugehen, wenn nicht lediglich mit anderen Worten derselbe Inhalt wiederholt werden soll.

An die Spitze der Behandlung der speciellen Symptomatologie tritt wiederum **das Blut.** Es ist bezeichnend, dass in der ersten umfangreichen Monographie über die progressive perniciöse Anaemie von H. Müller die Besprechung der bei Lebzeiten beobachteten Veränderungen des Blutes wenig mehr als eine Seite beansprucht, während heute nach jeder Richtung die Haematologie nicht nur das grösste Interesse an dieser Krankheit gewonnen, sondern auch die grössten Fortschritte zu verzeichnen hat.

Die **Blutmenge** ist in den meisten Fällen sehr stark herabgesetzt. Selbst bei tiefem Einstich quillt oft nur ein kleiner Blutstropfen hervor, und selbst auf starken Druck entleert sich dann kein zweiter aus derselben Wunde, so dass man manchmal, um z. B. nur die Pipette des Gowers'schen Apparates zu füllen, mehrere Stiche ausführen muss. Zuweilen aber entströmt das Blut reichlich der Wunde, und man hat im Gegenteil Mühe, die Blutung, wenn erwünscht, aufhören zu lassen. Dies Verhalten der Blutflüssigkeit geht nicht der Intensität der übrigen Symptome von Seiten des Blutes parallel; ich habe sogar beobachtet, dass gerade im Verlaufe der Besserung es schwerer wurde, die zur Herstellung der Trockenpräparate oder der Haemoglobinbestimmung notwendige Blutmenge aus einem Stich zu erhalten, als während des schlimmsten Standes der Krankheit.

Die **Farbe des Blutes** erscheint in leichteren Fällen noch ganz normal; in mittelschweren ist sie blassrot, weiterhin fleischwasserähnlich; in extremen Fällen kann man manchmal von Farbe kaum mehr sprechen. Zuweilen verliert der Blutstropfen schon im Moment des Austretens seine Homogenität, und in der fast farblosen Flüssigkeit sieht man die gelblichen oder blassroten Körperchen zu feinen Fäden oder Häufchen geballt. — Ich habe niemals Gelegenheit gehabt, in schweren Fällen das Blut ganz dunkel, selbst theerfarben zu sehen, wie Fürbringer, übrigens auch nur in seltenen Ausnahmen, beobachtet hat. Gusserow erwähnt bei einem seiner Fälle, dass nach einer Transfusion defibrinierten Blutes aus einer kleinen Arterie Blut spritzte, welches Aehnlichkeit mit dünnem Kaffee hatte. — Dieses Verhalten erinnert so sehr an das Aussehen des Blutes bei schweren haemoglobinaemischen Processen, dass man versucht ist, auch in den erwähnten Fällen eine Haemolyse anzunehmen, welche dem reinen Bilde der progressiven perniciösen Anaemie nicht zukommt.

Die Färbekraft des Blutes erscheint schon bei den einfachsten Proben fast immer bedeutend herabgesetzt. Zwar kommen ausgesprochene Fälle vor, in welchen **der Haemoglobingehalt** noch mehr als 50% des normalen beträgt; ich sah z. B. erst vor kurzem einen Fall von erheblichen morphologischen Veränderungen und schweren Allgemeinerscheinungen mit einem Haemoglobingehalt von 65—70%; in der Regel aber liegen die Werte viel tiefer, bis herunter zu 10% (Fall 47 Schauman).

Die **Blutkörperchenzahl** pflegt ebenfalls sehr starke Herabsetzung zu zeigen; ein Sinken der Zahl um die Hälfte findet sich schon in verhältnismässig leichten Fällen; eine Million im Cubikmillimeter ist ein sehr häufiger Befund. Eine grosse Berühmtheit hat ein Fall von Quincke erlangt, in welchem nur 143.000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter gefunden wurden, wobei besonders bemerkenswert ist, dass

die betreffende Patientin nach 74 Tagen wieder einen Bestand von 1,234.000 erworben hatte und nach Verlauf mehrerer Monate „dick und wohlgenährt“ sich ihrem Arzte wieder vorstellte.

Viel wichtiger als diese Zahlen für Haemoglobin- und rote Blutkörperchen sind für die ganze Auffassung der progressiven perniciösen Anaemie die Beziehungen zwischen diesen beiden Werten, welche ein ausserordentlich charakteristisches Merkmal der Krankheit bilden und auch in den entscheidenden histologischen Untersuchungen ihren Ausdruck finden.

Bei der Besprechung der einfachen chronischen Anaemie ist hervorgehoben worden, dass die Herabsetzung des Haemoglobingehaltes eine stärkere zu sein pflegt als die der Blutkörperchenzahl (vgl. S. 69), mit anderen Worten, dass bei den gewöhnlichen anaemischen Zuständen die roten Blutkörperchen nicht nur an Zahl, sondern auch an Wert eingebüsst haben. Es ist Hayem's Verdienst, durch seine genauen Analysen nachgewiesen zu haben, dass bei der progressiven perniciösen Anaemie die Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich herabgesetzt sein kann, während ihr Wert normal ist oder sogar die Norm übersteigt. So fand Hayem z. B. in einem Falle die Zahl der Erythrocyten 415.000, welche aber nach der Berechnung ihres Haemoglobinwertes 559.000 normalen entsprachen (Wert gleich 1·34). Auch Quincke erkannte, dass das Blut der perniciösen Anaemie durch eine im Verhältnis zur Blutkörperchenzahl erhöhte Färbekraft sich auszeichnete. In welcher Beziehung die Veränderungen des Blutkörperchenwertes zu dem Grade der Krankheit stehen, zeigt am besten eine grosse Tabelle von Hayem, welcher mehrere Monate hindurch bei einem Kranken diese Bestimmungen ausgeführt hat. Gerade in den letzten Wochen der Krankheit, je mehr der Kräfteverfall fortschritt, stieg der Blutkörperchenwert an:

Datum	Zahl der roten Blutkörperchen	Durchschnittlicher Wert	Wert, bezeichnet durch die äquivalente Zahl von normalen roten Blutkörperchen
4. Januar	738.730	1·25	877.287
16. Januar	781.200	1·01	923.460
19. Januar	834.250	1·32	1,108.153
23. Januar	868.006	1·23	1,015.807
2. Februar	723.260	1·60	1,663.560
7. Februar	680.050	1·51	941.933
25. Februar	292.500	1·70	498.668
1. März	Exitus letalis		

Laache, welcher diese Beobachtungen in grossem Umfange und an vielen Beispielen bestätigte, hat zuerst diesen Thatsachen die Erklärung gegeben, welche heute allgemein anerkannt ist und alle Fragen

in völlig befriedigender Weise löst. Er wies nach, dass die Erhöhung des durchschnittlichen Blutkörperchenwertes darauf beruhe, dass bei der progressiven perniciösen Anaemie rote Blutkörperchen vorkommen, welche an Grösse und Haemoglobinreichtum die normalen übertreffen.

Die durchschnittliche Grösse des normalen Durchmessers der roten Blutscheiben beträgt 8·5 μ, ein Durchmesser von 9·0 μ ist als die obere Grenze des Normalen zu bezeichnen. Zellen, die noch grösser sind, und die wir als Makro- oder Megalocyten, auch Gigantocyten bezeichnen, finden sich im Blute der progressiven perniciösen Anaemie sehr häufig, so dass der Durchschnitt des Diameters auf 11—13 μ steigt, während einzelne Exemplare bis zu 16 und 18 μ (Askanazy) vorkommen.

Von der Grösse abgesehen, unterscheiden sich die Megalocyten nicht wesentlich von den normalen roten Blutkörperchen. In der Regel erscheint in ihnen die Delle schwächer angedeutet, manchmal ist sie gar nicht erkennbar, so dass die ganze Scheibe gleichmässig rund erscheint, und bemerkenswert ist, dass man an ihnen fast nie „Pessarformen“ oder auch nur Übergänge zu dieser Bildung findet; auch die Veränderungen der Umrisse finden sich bei den grossen Formen seltener und nicht so ausgeprägt. — Im frischen Präparat zeigen die Megalocyten normalen Haemoglobinton, in gefärbten eine satte Färbung mit Eosin oder Orange G.; an einer grossen Zahl von Exemplaren ist die Polychromasie deutlich zu erkennen.

Diese grossen Erythrocytenformen bilden aber nicht den ausschliesslichen Bestand des Blutes der progressiven perniciösen Anaemie an roten Scheiben, sondern neben ihnen kommen solche vor, deren Durchmesser normal oder kleiner als normal ist. Die kleinen und kleinsten Formen (Mikrocyten) werden in demselben Masse und denselben Grössenverhältnissen wie bei den einfachen chronischen Anaemieen gleicher Intensität gefunden. Das charakteristische Gepräge erhält das Blut der progressiven perniciösen Anaemie und des einzelnen Falles durch die Menge und den Anteil, welche unter sämtlichen roten Blutkörperchen die Makrocyten und Gigantocyten ausmachen. Diese Procentzahl spricht deutlicher als die Bestimmung des mittleren Durchmessers aller Blutscheiben, denn letzterer ist ja auch von der Zahl und Grösse der verkleinerten Zellen abhängig, so dass z. B. ein in den Grössenverhältnissen höchst abnormes Blut normale Mittelwerte des Diameters aufweisen kann, dadurch, dass etwa in gleicher Zahl und gleichem Grade Verkleinerungen und Vergrösserungen des Durchmessers auftreten.

Einige Beispiele mögen dieses Verhalten erläutern. Ich fand:

1. bei ausgeprägtem Krankheitsbild, schwerem Allgemeinzustand:
in 8 Fällen: 71, 71, 66, 65, 60, 58, 57, 56% Megalocyten,

2. bei deutlicher Besserung des Allgemeinzustandes:
in 5 Fällen: 50, 48, 42, 39, 33% Megalocyten,

3. bei völliger Remission:
in 5 Fällen: 14, 14, 9, 3, 0% Megalocyten.

Es ist zu beachten, dass die Verteilung der übergrossen, normalen und kleinen Blutkörperchen in demselben Trockenpräparat oft eine derartige ist, dass ganze Gesichtsfelder nur die eine Art von ihnen aufweisen, während an anderen Stellen wieder nur die anderen Formen angetroffen werden; bei flüchtiger Untersuchung können infolge dessen erhebliche Irrtümer über den Zustand des Blutes erweckt werden, und nur an Trockenpräparaten von tadelloser technischer Beschaffenheit dürfen diese Bestimmungen geschehen.

Laache hat nun durch parallele Untersuchungen in seinen Fällen verfolgt, dass die Erhöhung des Blutkörperchenwertes in der That genau dem Auftreten der vergrösserten Blutscheiben entspricht. So lange die Färbekraft des Blutes im Verhältnis zur Körperchenzahl erhöht war, zeigten sich die grossen Scheiben zahlreich, und sie wurden in einigen Fällen, wo die Färbekraft der Norm sich näherte, spärlich oder fehlten ganz. Laache erklärte sich das Auftreten der grossen Formen als eine Art Compensation des Organismus, welcher dem drohenden Mangel an Sauerstoffträgern durch die haemoglobinreichen Zellen abzuhelfen suche; aber er selbst giebt zu, diese Deutung nicht als befriedigend anerkennen zu können. Ein helles Licht werfen auf diese Verhältnisse die Arbeiten von Ehrlich, welcher das Auftreten der Megalocyten im Blute bei progressiver perniciöser Anaemie erklärte durch die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes.

Indem ich bezüglich der theoretischen Fragen über die Megaloblasten, die Notwendigkeit und die Möglichkeit ihrer Trennung von den Normoblasten u. s. w., auf die im Teil I, S. 36—44, gemachten Ausführungen verweise, füge ich nur noch einige Thatsachen bezüglich des Auftretens der Megaloblasten im strömenden Blute hier an. (Über die prognostische und diagnostische Bedeutung dieser Zellen s. die betreffenden Abschnitte.)

Was die Menge der Megaloblasten im Blute der progressiven perniciösen Anaemie anbetrifft, so ist dieselbe fast immer eine sehr geringe und, wie mehrfach betont, sollte die Abwesenheit von Megaloblasten nicht eher für die Diagnose massgebend werden, als bis, womöglich mit Hülfe eines verschiebbaren Objecttisches, ein oder mehrere Präparate ganz durchsucht sind. Genauere Zahlen lassen sich deshalb bei so seltenem Vorkommen nicht geben; man muss sich damit begnügen, etwa Angaben zu machen, wie: im ganzen Präparat 6, 8 u. s. w. Me-

galoblasten. Nur in äusserst seltenen Fällen, und zwar als ein höchst ominöses Zeichen, am ehesten kurz ante mortem, treten Megaloblasten so reichlich im Blute auf, dass fast jedes Gesichtsfeld ein oder mehrere Exemplare aufweisen.

Bei der allgemein so geringen Anzahl von Megaloblasten kann es nicht Wunder nehmen, dass z. B. in zwei zu gleicher Zeit angefertigten Präparaten in dem einen einige Exemplare gefunden werden, in dem anderen nicht; und auch dieses Beispiel zeigt, dass der negative Befund mit viel mehr Vorsicht zur Beurteilung eines Falles verwendet werden muss als der positive. Ferner kommen zweifellos Schwankungen bezüglich des Gehaltes an Megaloblasten von Tag zu Tag vor, ohne dass in dem sonstigen Verhalten der Krankheit irgend welche entsprechenden Erscheinungen zu erkennen sind.

Man darf nie ausser Acht lassen, dass das Vorhandensein zahlloser Megaloblasten im Knochenmark durchaus noch nicht ihr Auftreten im strömenden Blute bedingt, so wenig wie unter physiologischen Verhältnissen die Normoblasten aus ihren Bildungsstätten in den Kreislauf übertreten; welcher Art die Reize sind, die die Megaloblasten in den Blutstrom zu führen vermögen, wissen wir nicht.

Wenn aber auch, wie erwähnt, der Parallelismus des Auftretens der Megaloblasten im Blute und des sonstigen Krankheitsverlaufes kein absoluter ist, so besteht er doch in weitem Masse, wie das am besten die häufige Erfahrung lehrt, dass diese Zellen gerade in den letzten Tagen ante mortem massenhaft ins Blut einwandern, ferner, dass sie in den Stadien der Remission oft monatelang nicht gefunden werden, um mit eintretender Verschlimmerung wieder zu erscheinen.

Zuweilen sieht man neben den Megaloblasten auch Normoblasten, und zwar besonders in den relativ leichten Fällen. Auffallend erscheint mir, dass Schauman in allen seinen Fällen von Bothriocephalus-Anaemie beide Arten von Erythroblasten stets nebeneinander gefunden hat. Ich selbst muss nach meinen Erfahrungen, die allerdings keine Bothriocephalus-Anaemie betreffen, das gleichzeitige Vorkommen geradezu als eine Seltenheit bezeichnen. Dass mit dem Auftreten der Normoblasten irgend eine Änderung im gesamten Krankheitsbilde sich einleitet, ähnlich wie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie, habe ich nicht finden können. Eine schlagende Beobachtung in dieser Richtung hat aber Askanazy gemacht. In einem Falle von Bothriocephalus-Anaemie zeigte das Blut einen überaus grossen Reichtum an Megaloblasten (40 bis 50 auf jedem Deckglase), daneben nur sehr vereinzelte Normoblasten. Nach der Abtreibung des Bandwurmes bildete sich in kurzer Frist ein ganz entgegengesetztes Verhalten heraus: starke Abnahme der Megaloblasten und nach einer Woche eine deutliche Zunahme der Normoblasten.

Allmählich innerhalb von drei Wochen wird auch aus diesem Befund ein völlig normaler. Hier begleitet das zahlreiche Erscheinen von Normoblasten die auch im ganzen übrigen Verhalten des Kranken ausgesprochene Besserung; die Blutkörperchenzahl, die vor der Abtreibung 1,200.000 betrug, steigt in zwei Wochen auf 2,140.000, in vier Wochen auf 4,250.000. In diesem Falle ist die Zunahme der Körperchenzahl also ganz so wie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie vom Erscheinen der Normoblasten eingeleitet und zweifellos eine Folge derselben. — Noch schärfer ist ein von Dorn beschriebener Fall kryptogenetischer progressiver perniciöser Anaemie geprägt, in welchem bei einem höchst anaemischen Blutbefund das Blut plötzlich von Normoblasten geradezu überschwemmt wurde, welche nach wenigen Tagen wieder verschwanden; innerhalb von zwei Wochen darnach stieg die Menge der roten Blutkörperchen auf das Dreifache. Das ist ein Verlauf, welcher den von v. Noorden für das gleiche Verhalten in der acuten posthaemorrhagischen Anaemie eingeführten Namen „Blutkrise“ vollauf verdient.

Zuerst von Luzet, seither wohl von jedem Autor, der Gelegenheit hatte, Blut von perniciöser Anaemie im gefärbten Trockenpräparat zu untersuchen, sind Kernteilungsfiguren jeden Stadiums gefunden worden, und zwar besonders in sehr schweren Fällen. Jedoch sah Schauman auch in einem später zur Genesung gelangten Falle karyokinetische Figuren.

Im Anschlusse an die Erythroblasten sind noch eigenartige Veränderungen der roten Blutkörperchen zu erwähnen: das Auftreten klümpchen- oder körnchen- oder punktförmiger Einlagerungen im Protoplasma der roten Blutkörperchen, welche, im frischen Blute nicht erkennbar, durch Methylenblaufärbung sichtbar gemacht werden. In den mit Chenzinsky'scher Lösung gefärbten Präparaten z. B. sieht man diese Einlagerungen zuweilen so fein und so dicht nebeneinander stehen, dass die ganze Zelle dadurch homogen blau gefärbt erscheint und die Structur nur bei besonderer Aufmerksamkeit erkannt wird; in anderen Fällen sind sie gröber; auch kann ein Teil der Einlagerungen sehr fein, der andere gross und grob sein; sie können regelmässig durch die ganze Zelle verteilt sein oder auch nur auf einen Teil derselben sich beschränken (vgl. Taf. II, Fig. 5).

Zuerst sind, so weit ich die Litteratur daraufhin durchmustert habe, derartige Zellen in einer unter v. Noorden's Leitung angefertigten Dissertation erwähnt; im Jahre 1893 beschrieb Askanazy in einem Falle von Anaemie genau solche Elemente und gab ihnen die Deutung als Producte einer Karyorhexis. Auch Schauman in seiner 1894 erschienenen Monographie thut dieser Zellen Erwähnung. Ich konnte 1896 über mehr als 20 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie berichten, in welchen diese Elemente ausnahmslos nachweisbar waren. Seitdem sind sie vielfach erwähnt, auch abgebildet worden (Klein, Zenoni, Lenoble). Vor kurzem

hat A. Plehn Gebilde, welche morphologisch den in Rede stehenden ausserordentlich gleichen, bei zahlreichen Individuen nachgewiesen, die Malaria acquiriert hatten oder auch nur in Malariagegenden sich aufhielten. In jüngster Zeit hat ferner E. Grawitz die Plehn'schen Befunde an mehreren Fällen bestätigt und dieselben körnigen Gebilde auch ausser bei der progressiven perniciösen Anaemie bei Carcinose, Eiterungen, Leukaemie gefunden. Schliesslich ist zu erwähnen, dass Pappenheim, C. S. Engel ganz ähnliche Einlagerungen in embryonalen roten Blutkörperchen beschrieben haben.

Man findet diese Zellen in schweren Stadien der progressiven perniciösen Anaemie, nachdem man erst einmal auf sie aufmerksam geworden ist, ziemlich leicht; manchmal in mehreren Gesichtsfeldern nur ein Exemplar, häufig aber auch acht bis zehn Exemplare in jedem Gesichtsfelde. Ihre Häufigkeit steht zweifellos in einem gewissen Verhältnisse zu der Schwere der Erkrankung; wenn das schwere Stadium der progressiven perniciösen Anaemie in das der Remission übergeht, werden sie immer seltener, um ganz allmählich völlig aus dem Blute zu verschwinden.

Die Deutung dieser Gebilde ist keineswegs als sicher begründet zu bezeichnen. Erwähnen will ich nur, dass Plehn in ihnen, die er „karyochromatophile Körnchen" nennt, Keime des Malariaerregers sehen will. — Die Körnchenbildung als einen Ausdruck der polychromatophilen Degeneration anzusprechen, erscheint nicht angängig, weil sie zwar oft in derartig entarteten Zellen liegen, aber nicht minder häufig in solchen von ganz normal färbbarem Protoplasma vorkommen. — Für die Auffassung, in ihnen Producte des Kernzerfalles innerhalb der Blutscheibe zu sehen, spricht ihr Vorkommen in embryonalen Zellen; auch die Serie von Bildern, welche ich aus einem einzigen Präparate von progressiver perniciöser Anaemie gewann (Taf. II, Fig. 5), scheint mir eine starke Stütze für diese Auffassung zu sein; dagegen stehen die Bilder *a'* und *a''*, in welchen eine Zelle eine mitotische Figur enthält und dabei in ihrem Protoplasma ganz von den Pünktchen erfüllt ist, der Auffassung der Karyorhexis geradezu entgegen; man müsste denn die nicht sehr wahrscheinliche Deutung annehmen, dass von vorneherein zwei Kerne in der Zelle enthalten gewesen sind, von denen der eine in Zerfall begriffen ist, der andere zur Teilung sich vorbereitet.

Es wäre wünschenswert, wenn weitere Beobachtungen über diese für die Lehre von den Anaemieen zweifellos bedeutungsvollen Körperchen die bisherigen Erfahrungen ergänzten und Klarheit schüfen. Um bei ihrer noch unaufgeklärten Bedeutung in der Benennung nichts vorweg zu nehmen, bezeichne ich sie einfach als „punktierte Erythrocyten".

Die weiteren Veränderungen, welche wir an den roten Blutkörperchen bei progressiver perniciöser Anaemie beobachten, sind nicht dieser Krank-

heit eigentümlich, sondern bei jeder schweren Anaemie mehr oder weniger deutlich ausgesprochen. Hierher gehört das Auftreten der kleinen und kleinsten Blutscheiben, sowie die mannigfachen Gestaltveränderungen — Erscheinungen, welche jede für sich eine Zeitlang als Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie gegolten haben. Es ist sogar hervorzuheben, dass in manchen Fällen das Blut der progressiven perniciösen Anaemie trotz stark ausgeprägter Makrocytenbildung nur sehr wenig Neigung zu Gestaltveränderung zeigt; ebenso kommt es vor, dass die Mikrocytenbildung völlig ausbleibt. In weitaus den meisten Fällen aber sind die Poikilocytose und der Gehalt an Mikrocyten äusserst hochgradig; auch die amoeboiden Bewegungen der Poikilocyten („Pseudoparasiten", Hayem) im frischen Blute sind zwar nicht regelmässig erkennbar, unterscheiden sich aber, wenn sie vorkommen, in nichts von den bei anderen schweren Anaemieen gefundenen.

Die anaemische oder polychromatophile Degeneration betrifft immer einen grossen Teil unter sämtlichen Erythrocyten und erreicht bei der progressiven perniciösen Anaemie die höchsten Grade; man findet bei Färbung mit Eosin-Methylenblau gar nicht selten Zellen von ausgesprochen blauer Farbe, die nur noch durch ihre ganze Gestaltung und das Fehlen des Kernes als Erythrocyten zu erkennen sind. — Nachdem C. S. Engel durch seine Untersuchungen des embryonalen Blutes den Nachweis erbracht hat, dass die Polychromasie der Erythroblasten nicht immer als ein Degenerationszeichen anzusehen ist, sondern eine physiologische Eigentümlichkeit einer bestimmten frühen Entwicklungsstufe ist, hat der zwischen Ehrlich und Gabritschewsky lange geführte Streit eine Wendung zu Gunsten des letzteren genommen. Ehrlich selbst erkannte in der Discussion zu Engel's Vortrag die Existenz einer physiologischen Polychromasie im Embryonalblute an, allerdings ohne ihre Deutung als ein Degenerationszeichen im Blute des Erwachsenen damit aufzugeben (vgl. Teil I, S. 33).

Schliesslich ist noch die Erscheinung der Aufhebung der Geldrollenbildung, auf welche einige Autoren besonderen Wert legen, zu erwähnen. Sie ist um so deutlicher ausgesprochen, je geringer die Anzahl der roten Blutkörperchen ist.

Die weissen Blutkörperchen haben in den der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten haematologischen Untersuchungen der letzten Jahre eine etwas stiefmütterliche Behandlung erfahren, und in der Litteratur sind keine unseren heutigen Anforderungen entsprechenden speciellen Beobachtungen niedergelegt. Allgemein ist aber anerkannt, dass ihre absolute Zahl in den meisten Fällen reduciert ist, und dass etwa

vorkommende Hyperleukocytosen auf Rechnung irgend einer Complication zu setzen sind oder einen besonderen Abschnitt im Krankheitsverlauf einleiten.

Die absolute Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter ist gegen die Norm (7000—10.000) immer herabgesetzt; die niedrigsten Werte notiert Hayem: 1500—2000 im Cubikmillimeter. Ich selbst habe diese absoluten Zählungen indirect vorgenommen durch Berechnung aus der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Zahlenverhältnis der weissen zu den roten, ferner ihr Verhältnis zu den roten Blutkörperchen und die Proportionen der einzelnen Formen von Leukocyten vielfach bestimmt. Ich bemerke, dass diese Zählungen gerade bei der progressiven perniciösen Anaemie viele Mühe und Zeitverlust verursachen, weil man oft mehrere Trockenpräparate mit Hülfe des verschiebbaren Objecttisches völlig durchsuchen muss, ehe man überhaupt eine verwertbare Anzahl von Leukocyten zu Gesicht bekommt. Ich führe hier nur Zahlen an von Fällen kryptogenetischer progressiver perniciöser Anaemie, ohne alle Complicationen, auf der Höhe der Krankheit und mit Beginn der Remissionen.

1. Fall Sch. *a)* 25. October 1894. — Allgemeiner Status mittelschwer. — Blutbefund: Megalocyten 66 %; auf ein Deckglaspräparat kommen 8 Megaloblasten. Poikilocytose mittleren Grades. Sehr viele punktierte Erythrocyten; starke Polychromasie. Zahl der roten Blutkörperchen 1,340.000.

Bestimmung der Leukocyten: Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen $\left(\frac{W}{R}\right) = 1 : 1275$.

Bei Zählung von 200 Leukocyten ergiebt sich:

Lymphocyten	50·0 %
Polynucleäre neutrophile	42·5 %
Grosse mononucleäre	0·5 %
Myelocyten	0·5 %
Eosinophile	6·0 %
Mastzellen	0·0 %

b) 12. November 1894. — Allgemeiner Status sehr gebessert. — Blutbefund: 33 % Megalocyten; keine Erythroblasten. Punktierte Erythrocyten spärlich, im ganzen Präparat ungefähr 10. Mässige Polychromasie. Geringe Poikilocytose. Zahl der roten Blutkörperchen 4,115.000.

$\frac{W}{R} = 1 : 218$. Bei Zählung von 400 Leukocyten finden sich:

Lymphocyten	12·0 %
Polynucleäre neutrophile	78·2 %
Eosinophile	9·5 %
Grosse mononucleäre, Myelocyten, Mastzellen	0·0 %

2. Fall M—r. *a)* 15. October 1894. Schwerer Allgemeinzustand. — Blutbefund: Megalocyten 71 %, 8 Megaloblasten im ganzen Präparat. Stärkste Poi-

kilocytose; viel anaemische Degeneration; etwa in jedem zweiten Gesichtsfeld ein punktierter Erythrocyt. — Zahl der roten Blutkörperchen: 549.000.

$\frac{W}{R} = 1 : 1670$. Unter 200 Leukocyten sind:

Lymphocyten	62·0 %
Polynucleäre neutrophile	35·0 %
Grosse mononucleäre	2·5 %
Eosinophile	0·5 %
Myelocyten, Mastzellen	0·0 %

b) 31. October 1894. Klinisch sehr gebessert. — Blutbefund: Makrocyten 39 %; im Präparat mehrere Normoblasten, keine Megaloblasten. Punktierte Erythrocyten mässig reichlich. Poikilocytose und Polychromasie gering.

Zahl der roten Blutkörperchen: 1,525.000; $\frac{W}{R} = 1 : 625$.

Unter 300 Leukocyten sind:

Lymphocyten	31·5 %
Polynucleäre neutrophile	56·0 %
Eosinophile	11·0 %
Myelocyten	0·5 %
Grosse mononucleäre	0·5 %
Mastzellen	0·0 %

3. Fall S—r. *a)* 26. November 1897. Allgemeinzustand mittelschwer. — Blutbefund: Makrocyten 71 %; 12 Megaloblasten im Präparat. Starke Ausbildung der Poikilocytose, Polychromasie. Sehr viel (6—8 im Gesichtsfeld) punktierte Erythrocyten.

(Die Zählung der roten Blutkörperchen ist in diesem Falle aus äusseren Gründen unterblieben.)

$\frac{W}{R} = 1 : 1120$. Unter 308 Leukocyten sind:

Lymphocyten	44·5 %
Polynucleäre neutrophile	49·5 %
Eosinophile	5·0 %
Grosse mononucleäre	1·3 %
Myelocyten	2 Exemplare
Mastzellen	1 Exemplar

b) 9. December 1897. Merkliche Besserung im Allgemeinbefinden. — Blutbefund: Megalocyten 33 %; keine Erythroblasten. Polychromasie, Punktierung, Poikilocytose gering.

$\frac{W}{R} = 1 : 800$. Unter 200 Leukocyten sind:

Lymphocyten	31·5 %
Polynucleäre neutrophile	64·0 %
Eosinophile	6·5 %
Grosse mononucleäre	2·5 %
Myelocyten	0·5 %
Mastzellen	0·0 %

c) 6. März 1898. Objectiv und subjectiv ist der Allgemeinzustand vorzüglich; Patient macht den Eindruck eines Gesunden. — Blutbefund: Rote Blutkörperchen von gleicher, normaler Grösse, nur geringe Gestaltveränderungen. Keine

Erythroblasten. Im Präparat mehrere (3, beziehungsweise 5) punktierte Erythrocyten. Geringe Polychromasie.

$\frac{W}{R} = 1 : 650$. Unter 255 Leukocyten sind:

Lymphocyten	29·0%
Polynucleäre neutrophile	64·2%
Eosinophile	5·9%
Grosse mononucleäre	0·8%
Myelocyten	0·0%
Mastzellen (2 Exemplare)	0·8%

Dieses Material, welches ich nur als Beispiel für viele gleichsinnige Beobachtungen anführe, erlaubt uns, folgende Schlüsse für das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie zu ziehen:

1. Die Lymphzellen zeigen eine ausgesprochene und regelmässige relative Vermehrung, welche in einem Falle sogar 62% erreicht. Die Vermehrung der Lymphzellen ist sicherlich keine absolute, sondern ihr hoher Procentsatz wird nur dadurch hervorgerufen, dass sie in annähernd normaler Zahl produciert werden, während die Zellen der Knochenmarkgruppe eine starke absolute Verminderung zeigen.

2. Der Gehalt an eosinophilen Zellen ist durch die angeführten Beispiele nicht genügend geklärt, ihr Procentsatz ist in mehreren Fällen ein normaler, wo der der übrigen Knochenmarkzellen stark hinter der Norm zurückbleibt. Man muss aber bedenken, wie sehr bei so niedrigen Normalwerten (4%) der Zufall stärkere Ausschläge in den Zahlen hervorruft.

3. Ganz eclatant ist die bedeutende Herabsetzung der polynucleären neutrophilen Leukocyten, welche auf eine sehr erhebliche absolute Verminderung und das schwere Darniederliegen der Knochenmarkfunction hinweist.

In einigen Fällen (v. Noorden, Dorn) trat eine äusserst starke Hyperleukocytose auf, welche im Verein mit den gleichzeitig erscheinenden Normoblasten beim ersten Anblick eine Leukaemie vortäuschte; dieser Vorgang leitete, wie schon oben in anderem Zusammenhang erwähnt, eine äusserst schnelle Besserung ein. In anderen Fällen dagegen ist das Auftreten zahlreicher Leukocyten ein prognostisch sehr schlimmes Zeichen. Entweder zeigt es das Bestehen einer Complication, z. B. einer Pneumonie oder eines eiterigen Processes an, oder es ist überhaupt der Vorbote des nahen Exitus. So zeigte sich eine beträchtliche Hyperleukocytose in zwei Fällen Litten's nur wenige Stunden vor dem Tode, und Gottlieb sah einen Fall echter progressiver perniciöser Anaemie, bei welchem anfangs keine Vermehrung der weissen Zellen nachgewiesen werden konnte, dagegen kurz vor dem Tode eine Zunahme derselben auf

30.000 im Cubikmillimeter eintrat, so dass das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1 : 18 betrug.

Morphologische Veränderungen der Leukocyten bei der progressiven perniciösen Anaemie habe ich in keinem meiner Fälle finden können; nur die im Teil I, S. 46, abgebildete Auffaserung der Lymphocyten sah ich einmal sehr ausgesprochen. Gumprecht beschreibt auf Grund seiner Beobachtungen mehrerer Fälle Degenerationen an den Lymphocyten, welche in einer Abblassung, Vergrösserung und Vacuolisierung ihres Kernes, sowie in einem Zerfall ihres Protoplasmas bestehen. Hayem beobachtete bei allen Anaemieen schwersten Grades eine ausserordentliche Zunahme der neutrophilen Granulationen in der Peripherie der polynucleären Leukocyten, und zwar fand er etwa die Hälfte derselben derart verändert. Derselbe Forscher spricht auch die Vermutung aus, dass das Protoplasma dieser Zellen bei schwerer Anaemie sich mit Haemoglobin imbibiere.

Die weiteren physikalischen und chemischen Untersuchungsmethoden haben bisher keine Eigenschaft des Blutes der progressiven perniciösen Anaemie aufgedeckt, welche sie von anderen anaemischen Zuständen gleichen Grades unterscheidet, so dass im wesentlichen auf das im vorigen Capitel hierüber Mitgeteilte verwiesen werden kann.

Das **specifische Gewicht** des Gesamtblutes ist nach Lyonnet's Zusammenstellung bei der progressiven perniciösen Anaemie stets sehr niedrig gefunden worden; als niedrigste Zahl erwähnt er einen von Copemann beobachteten Fall mit 1027 specifisches Gewicht; in den Fällen, deren Verlauf Lyonnet während eines längeren Zeitraumes auch durch Bestimmungen der Blutdichte controliert hatte, ging dieser Wert dem allgemeinen Zustande parallel.

Die Bestimmung der **Trockensubstanz** des Blutes haben v. Jaksch und Grawitz in einigen Fällen vorgenommen und als niedrigste Werte 10·82 %, beziehungsweise 9·07 % constatiert. Dem entsprechen die Bestimmungen des **Eiweissgehaltes,** welchen v. Jaksch in einem seiner Fälle bis auf 9·94 (normal 22·62) gesunken fand. Während aber bei den einfachen Anaemieen dieser Herabsetzung des Eiweissgehaltes des Gesamtblutes auch eine deutliche Verarmung der roten Blutkörperchen an Eiweiss entspricht, constatierte v. Jaksch bei der perniciösen Anaemie eine Erhöhung des Eiweissgehaltes der roten Blutkörperchensubstanz („Hyperalbuminaemia rubra"). Wenn dieser Autor nach seiner Methode in 100 *gr* nasser roter Blutkörperchen als Normalwert 5·52 N = 34·5 Eiweiss constatierte, so betrugen die Zahlen in einem Fall von progressiver perniciöser Anaemie: N = 6·48, E = 40·5. Demnach ist die Erniedrigung des Eiweiss- und Stickstoffgehaltes des Gesamt-

blutes lediglich auf die Oligocythaemie zurückzuführen, während die vorhandenen Erythrocyten eiweissreicher sind als normale; ein Befund, welcher mit der Makrocytenbildung und der Hayem'schen Werterhöhung der Blutscheiben bei der progressiven perniciösen Anaemie übereinstimmt.

Die speciell dem **Serum** gewidmeten Untersuchungen von Hammerschlag, Grawitz, Dieballa haben gezeigt, dass selbst in sehr schweren Fällen von progressiver perniciöser Anaemie das Blutserum entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Masse an Eiweissgehalt verliert: in einem schweren Falle (rote Blutkörperchen 536.000, Haemoglobin 20%, specifisches Gewicht 1028·5) fand z. B. Dieballa den Eiweissgehalt des Serums 9·49 (normal 10—10·5%), während der Eiweissgehalt des Gesamtblutes nur die Hälfte der Norm betrug. Grawitz sah in ähnlichen Fällen die Trockensubstanz des Gesamtblutes um die Hälfte, die des Serums nur um $^1/_5$ reduciert.

Der principiellen Wichtigkeit wegen wäre noch ausdrücklich hervorzuheben, dass das Serum bei vorsichtigem Manipulieren nach der Blutentnahme ungefärbt bleibt, und dass der Übergang von Haemoglobin in das Serum bei der progressiven perniciösen Anaemie von mancher Seite zwar behauptet, bisher aber nicht erwiesen ist. Positive Untersuchungen über die Resistenz der roten Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie liegen meines Wissens zwar nicht vor, aber a priori kann man annehmen, dass sie herabgesetzt ist, so dass in vitro die Blutkörperchen leicht der Zerstörung anheimfallen und schon bei etwas unvorsichtiger Handhabung Farbstoff in das Serum übertreten lassen.

Auf eine sehr interessante Eigenschaft des Serums der progressiven perniciösen Anaemie hat in neuerer Zeit Maragliano aufmerksam gemacht. Er fand, dass das Serum in gewissen pathologischen Zuständen, darunter der progressiven perniciösen Anaemie in allen Graden, gesunde Blutkörperchen von Individuen derselben Rasse in vitro auflöst und das Haemoglobin zerstört, während das Serum von Gesunden die Zellen im Gegenteile conserviert. Solches pathologisches Serum erwies sich nach Maragliano's Untersuchungen als minder salzhaltig, und durch intravenöse Einspritzungen von Kochsalz konnte die globulicide Kraft des Serums noch intra corpus aufgehoben werden. Das klinische Studium dieser höchst merkwürdigen Vorgänge ist durch die Schwierigkeit der Beschaffung ausreichenden Materiales gerade bei der progressiven perniciösen Anaemie sehr gehemmt; aber vielleicht können sie, durch weitere Beobachtungen hinreichend bestätigt, zur Aufhellung der Pathogenese und des Wesens der Anaemieen beitragen. Dass ihnen eine ausserordentliche biologische Bedeutung zukommt, beweisen auch die neueren Arbeiten von

Ehrlich über „Haemolysine“ und ähnliche Körper, welche eine ganz neue Art der Serumanalyse anzubahnen scheinen.

Hayem und seine Schüler geben an, dass die **Gerinnungsfähigkeit** des Blutes bei der progressiven perniciösen Anaemie normal ist; mir ist es dagegen in den meisten Fällen aufgefallen — auch Grawitz hebt dieselbe Beobachtung hervor — dass gerade bei derartigen Kranken, wenn nicht von vornherein durch die zu geringe Blutmenge der hervorquellende Blutstropfen sehr klein ist, die kleine Fingerstichwunde sehr lange nachblutet.

Einen ganz besonderen Wert für die Diagnose und für die Auffassung von dem Wesen der Krankheit legen Hayem und Lenoble auf das von ersterem gefundene Phänomen, dass bei verschiedenen pathologischen Zuständen das durch Aderlass gewonnene Blut sich nicht in Serum und Blutkuchen scheidet. In dem von Lenoble ausführlich berichteten Falle trat die Serumbildung selbst nach 72 Stunden nicht im geringsten Masse ein. Die beiden Autoren sehen in dieser Erscheinung ein Merkmal, welchem sie höheren diagnostischen Wert beimessen als selbst allen morphologischen Unterschieden.

In denselben Zuständen, in welchen nach Hayem das von anderen Autoren bisher noch nicht geprüfte Symptom sich zeigte, also auch bei der progressiven perniciösen Anaemie, findet man regelmässig eine oft sehr erhebliche Verminderung der Blutplättchen. Van Emden fand 64.000 und 32.000 cm^3, also nur den zwanzigsten Teil des normalen und noch weniger.

2. Die klinischen Veränderungen des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organsysteme.

Von den **subjectiven Beschwerden** des Patienten ist die allgemeine Schwäche für ihn am meisten quälend. Das Versagen der Muskelkraft zwingt den Kranken, wenn das Leiden erst einen mittleren Grad erreicht hat, zu einer äussersten Schonung seiner Kräfte und zu absoluter, auf den grössten Teil des Tages ausgedehnter Ruhe.

Gerade durch Muskelanstrengungen werden gewisse Beschwerden hervorgerufen oder sehr verstärkt: Schwindelgefühl, Herzklopfen, Atemnot, Herzdruck. Schmerzempfindungen treten im Bereich der Verdauungsorgane spontan oder nach der Nahrungsaufnahme auf; ferner ist oft, ähnlich wie bei Chlorotischen, eine dumpfe Empfindlichkeit der Knochen, besonders der Tibien und des Sternum vorhanden; das Beklopfen dieser Knochen mit dem Percussionshammer ruft lebhafte Schmerzempfindlichkeit hervor.

Der Befolgung des Gebotes der Ruhe steht in vielen Fällen eine oft wochenlang andauernde, hochgradige Schlaflosigkeit entgegen, welche nur zum Teil durch andere Beschwerden, z. B. von Seiten des Herzens, mitbedingt ist. Ihre Bekämpfung ist äusserst schwierig, und lässt es zuweilen, trotzdem die Anwendung von Narcoticis bei allen Kranken dieser Art nur mit grösster Vorsicht geschehen soll, als unabweislich erscheinen, den Schlaf durch Morphium zu erzwingen.

Die Blässe der **Haut** und der sichtbaren Schleimhäute ist in allen Fällen der Krankheit, auch in frühen Stadien, hohen Grades und von einem ganz eigentümlichen Timbre, den man mit den üblichen Bezeichnungen „wachsartig, leichenhaft" nur unvollkommen kennzeichnet. Aber das Charakteristische ist schwer in Worte zu fassen, weil es für die feinen Nuancen, durch welche das fahle Gelb der Biermer'schen Krankheit von dem schwerer Chlorosen oder fortgeschrittener Kachexieen sich unterscheidet, der Sprache an Ausdruck mangelt. Dass aber solche zwar undefinierbare, aber doch deutlich ausgeprägte Unterschiede bestehen, geht aus der Thatsache hervor, dass wohl jeder, der einige Male typische Fälle von progressiver perniciöser Anaemie gesehen hat, zuweilen schon beim ersten flüchtigen Anblick die Diagnose wieder stellt, welche nach eingehenderen Untersuchungen als richtig sich erweist. Neben der Intensität und dem eigentümlichen Charakter der Blässe trägt hierzu wohl am meisten eine Gedunsenheit des Gesichtes, besonders der unteren Lidregionen, sowie ein unsäglich matter Ausdruck der Mienen bei.

An den Conjunctiven, den Lippen ist in ausgesprochenen Fällen oft jede Spur von Rötung verschwunden. Selten wird ein, wenn auch nicht hochgradiger, so doch deutlicher Icterus der Haut und Bindehäute beobachtet (Quincke).

Die Haut pflegt im allgemeinen trocken zu sein; jedoch kommt es sehr leicht durch geringe Einflüsse, Gemütserregungen, leichte körperliche Anstrengungen u. s. w. zu lebhaften Schweissausbrüchen.

Ein wohl niemals fehlendes Symptom sind Ödeme, mit besonderer Vorliebe in der Haut der Unterschenkel, der unteren Augenlider, aber auch an beliebigen anderen Körperstellen auftretend. Die Anschwellungen erreichen zwar nicht sehr hohe Grade, aber sie sind von grosser Hartnäckigkeit, so dass sie schon als eines der frühesten Zeichen der Erkrankung sich bemerkbar machen und noch bei Kranken, die im übrigen in voller Remission sich befinden, leicht immer von neuem auftreten. Der verhältnismässig geringe Grad der Ödeme und ihre Unabhängigkeit von der Körperhaltung lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass sie keine Stauungsödeme sind, sondern den auch bei den anderen Anaemieen beobachteten entsprechen, welche wir nach Cohnheim durch Veränderungen der Gefässwände erklären.

Kleinere, etwa stecknadelkopfgrosse Haemorrhagieen in der Haut und der Schleimhaut des Mundes gehören zu den häufigsten Erscheinungen der progressiven perniciösen Anaemie; zur Bildung grösserer Extravasate kommt es nach den Daten der Litteratur sehr selten.

Für die Diagnose mancher Fälle ist es von Wichtigkeit, dass Laache mehrmals eine schmutziggelbe Pigmentierung der Haut, die an Morbus Addisonii erinnerte, beobachtet hat; die Nebennieren wurden in diesen Fällen normal gefunden. Auch Immermann berichtet über zwei Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, bei denen sich eine ausgesprochene Bronzehaut ausbildete; bei dem einen, welcher zur Section kam, fanden sich die Nebennieren ebenfalls völlig intact.

Eine eigentümliche, offenbar nur sehr seltene Erscheinung berichtet Eichhorst. Er beobachtete mehrere Fälle, in welchen die Kranken „schon in beträchtlichem Umkreis einen sehr aufdringlichen, fäculenten, aashaften, cadaverösen Geruch verbreiteten", der ganz bestimmt nicht als Foetor ex ore, welcher von einigen anderen Autoren erwähnt ist, aufzufassen war. Diese Erscheinungen fanden sich gewöhnlich bei comatösen Kranken zwei bis drei Tage vor dem Tode. An der Leiche fiel der Geruch nicht mehr auf.

Der **Ernährungszustand** der Kranken bleibt auch bei vielmonatlicher Dauer ein guter, und selbst in den Fällen, in welchen die Krankheit ohne jede Complication den Tod herbeigeführt hatte, findet man das Fettpolster noch reichlich ausgebildet. Nur wenn hartnäckiges Erbrechen oder Durchfälle längere Zeit andauern, kommt es zu erheblichem Gewichtsverluste. Wenn in vielen Fällen der Ernährungszustand ein leidlich guter bleibt, obgleich die Nahrungsaufnahme äusserst gering ist, so liegt das an dem geringen Stoffverbrauch der Kranken, welche in ihrer Mattigkeit jede überflüssige Bewegung scheuen.

Die Beobachtungen über den **Stoffwechsel** bei der progressiven perniciösen Anaemie decken sich im Grossen und Ganzen mit denjenigen, welche wir bei den anderen Formen der Anaemie gemacht haben, und welche darthun, dass zunächst die **Oxydationsprocesse** mit der gleichen Intensität wie beim Gesunden sich abspielen, nach Kraus, Thiele und Nehring u. a. sogar mit einer geringen Steigerung im Verhältnis zu den Normalzahlen. Auf welche Weise wohl der Organismus es ermöglicht, die normale Sauerstoffzufuhr trotz der starken absoluten Verminderung des Haemoglobins und der roten Blutkörperchen zu decken, ist ebenfalls an den früheren Stellen schon erörtert worden.

Bezüglich der **Eiweisszersetzung** bei der progressiven perniciösen Anaemie verdanken wir H. Müller, Ferrand, Eichhorst, Quincke und Laache einige Untersuchungen, welche allerdings nicht die Bestimmungen des gesamten Harnstickstoffes, sondern nur des Harnstoffes

betrafen. Die Resultate widersprechen einander. Ferrand und Müller constatierten eine erhebliche Herabsetzung der Harnstoffausscheidung, während die anderen Autoren Zahlen fanden, welche schon absolut genommen, hoch erscheinen, aber in Beziehung zu der äusserst herabgesetzten Ernährung als eine starke Steigerung gegen die Norm bezeichnet werden müssen; z. B. fand Quincke in einem Falle eine Ausscheidung von 44 *gr* Harnstoff in 24 Stunden. Übrigens schwankte dies Verhalten periodenweise, und Laache constatierte, dass gerade während des Stadiums einer Regeneration zu gleicher Zeit mit reichlicher Neubildung von Blutkörperchen die Harnstoffmenge sehr anstieg. — Auf Grund der N-Bestimmungen fand Bohland in zwei Fällen schwerer Ankylostoma-Anaemie sehr erhebliche Steigerungen des Eiweisszerfalles, die er nicht als eine Folge der eigentlichen Anaemie, sondern der Einwirkung eines specifischen Wurmgiftes ansieht.

Der **Harn** bietet in seiner Farbe, der Tagesmenge, dem specifischen Gewicht und der Reaction keine besonderen Eigentümlichkeiten: die Schwankungen dieser Eigenschaften liegen bei uncomplicierten Fällen innerhalb der normalen Breiten. Dagegen ist hervorzuheben, dass sehr oft, nach Schauman z. B. ausnahmslos, ausgesprochene Indicanreaction zu erzielen war, worauf schon in der ersten Publication H. Müller hingewiesen hat. Als ein Zeichen gesteigerter Darmfäulnis sind ausser dem Indican von Hunter in dem Urin Körper nachgewiesen worden, wie das sogenannte Putrescin und das Cadaverin (Tetra- und Pentamethylendiamin).

Als eine grosse Seltenheit ist die Beobachtung einer Haematurie (Laache) zu bezeichnen, welche als eine Teilerscheinung der allgemeinen haemorrhagischen Diathese aufzufassen ist; dagegen muss in diesem Zusammenhang mit Nachdruck betont werden, dass in Fällen, deren Zugehörigkeit zur progressiven perniciösen Anaemie nach jeder Richtung, auch durch sorgfältige Blutanalyse, gesichert ist, eine Haemoglobinurie bisher nicht gesehen wurde; die nach Bluttransfusionen auftretende Haemoglobinurie hat mit dem Krankheitsbilde selbst nichts zu thun.

Ein abnorm hoher Gehalt an Urobilin ist als ein regelmässiger Befund von mehreren Forschern (Hunter, Grawitz u. a.) nachgewiesen worden. Dass wir darin einen directen Hinweis auf einen gesteigerten Blutzerfall im Körper zu sehen haben, ist bereits a. a. O. auseinandergesetzt.

In einer grossen Zahl von Fällen findet man eine leichte Albuminurie, die manchmal in einer Probe desselben Tages zu constatieren ist, in einer anderen fehlt. Da in solchen Fällen, wenn sie nicht durch irgendwelche Complicationen getrübt sind, mikroskopisch keine Zeichen von Entzündung sich finden, ist die einfachste Erklärung für die Eiweiss-

ausscheidung in einer durch die Anaemie bedingten Veränderung der Nierenepithelien zu suchen. Laache, Birch-Hirschfeld u. a. berichten, in einigen Fällen längere Zeit hindurch Peptonurie, bezw. Albumosurie, ohne gleichzeitiges Auftreten von Albumen im Harn, beobachtet zu haben.

Ein Auftreten von Zucker im Harn der progressiven perniciösen Anaemie ist von keinem Autor mitgeteilt; in einer neueren Arbeit über alimentäre Glykosurie hat Niepraschk auch in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie den Einfluss der Darreichung von Traubenzucker durch subcutane Injectionen, sowie die Wirkung grosser Dosen von Rohrzucker per os studiert. Er fand, dass bei der ersteren Methode Glykosurie auftrat, indem von 80 *gr* injicierten Traubenzuckers etwa der vierte Teil wieder ausgeschieden wurde; nach dem Verzehren von 87·5 *gr* Rohrzucker trat jedoch keine Glykosurie ein.

Leucin fand Laache so gut wie constant im Harn der progressiven perniciösen Anaemie; Tyrosin wurde von ihm in drei Fällen, von v. Noorden sub finem vitae in zwei Fällen gefunden, während die in anderen Fällen auf diese Körper gerichteten Untersuchungen negativ ausfielen.

Harnsäure fand zuerst Quincke in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie sowohl im Verhältnis zum Harnstoff, als absolut vermehrt. Die erstere Zahl war 1 : 11·5 (normal 1 : 50), die zweite 1·7 *gr* (normal 0·5—1·0 *gr*). Diese Befunde sind von anderen Untersuchern in einzelnen Fällen bestätigt worden; aber sie sind durchaus nicht constant zu erheben, sondern in anderen Fällen finden sich wieder normale Werte.

Die Befunde von Acetonurie (v. Jaksch), Diaceturie (v. Noorden) seien hier erwähnt, wenn wir auch irgendwelche Schlüsse für die progressive perniciöse Anaemie vorläufig daran nicht knüpfen können.

Diazoreaction des Urins habe ich in Übereinstimmung mit Ehrlich und Schauman niemals gefunden.

Bezüglich des Gehaltes des Harnes an anorganischen Bestandteilen ist erwähnenswert, dass Damaskin bei progressiver perniciöser Anaemie die Fe-Menge gegen die Norm öfters erhöht fand, was vielleicht auf den erhöhten Zerfall von roten Blutkörperchen bezogen werden kann. Die Chloride werden in einer der Nahrungszufuhr entsprechenden Menge ausgeschieden; die Phosphate wurden enorm vermehrt gefunden (v. Noorden).

Über das Verhalten der **Körpertemperatur** lässt sich zu dem, was in den einleitenden Worten Biermer's gesagt ist, nichts Wesentliches hinzufügen. Das Fieber steht in keinem constanten Verhältnis zu der Schwere der Erkrankung, beziehungsweise der einzelnen Stadien:

Bei einer Patientin z. B., deren Temperaturcurve hier wiedergegeben ist, ging die nach der Aufnahme in das Krankenhaus Moabit sehr bald einsetzende Besserung mit einem ganz allmählichen Aufhören des Fiebers einher (cf. Temperaturcurve I, Fig. 2); andererseits können Patienten viele Wochen, ja Monate hindurch einen ziemlich schweren Zustand darbieten, und ihre Temperaturcurve ist nicht von der eines Gesunden zu unterscheiden; in weiteren Fällen kommt es zu ganz unregelmässigen Schwankungen der Körperwärme, und schliesslich kann dieses verschiedene Verhalten der Temperatur periodenweise einander ablösen, cf. Temperaturcurve II, Fig. 3 (Laache).

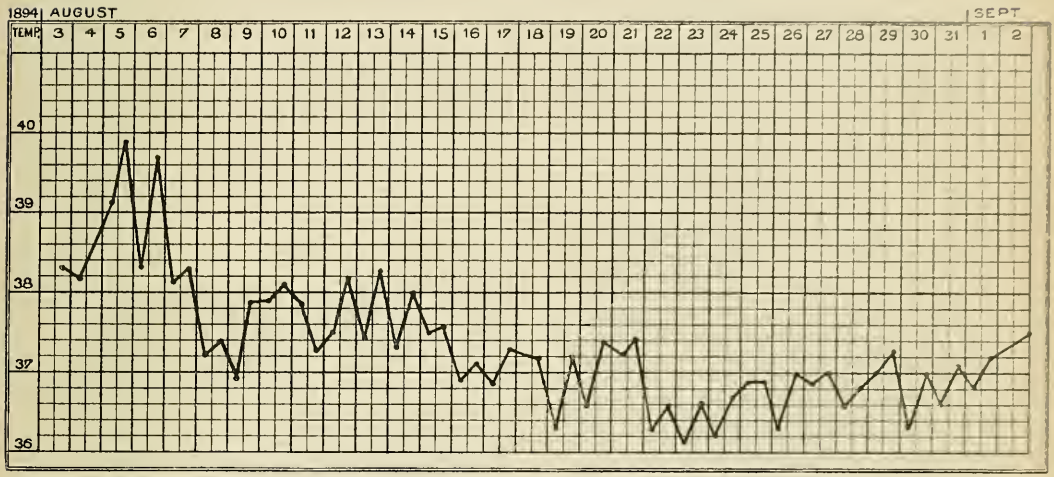


Fig. 2.

Es kommen Steigerungen der Körperwärme bis zu 40, 40·5, 40·8° vor (Eichhorst); andererseits werden, besonders als Vorboten oder während eines Comas äusserst niedrige Grade beobachtet; z. B. fanden sich in einem Falle von H. Müller, der schon an den beiden letzten Tagen subnormale Temperaturen gezeigt hatte, kurz ante mortem 25·8° in ano.

Schauman hat bei der Bothriocephalus-Anaemie in 80·9% seiner Fälle Temperaturerhöhungen, im übrigen dieselben Schwankungen, wie sie oben erwähnt sind, beobachtet. Dass das Fieber bei der Bothriocephalus-Anaemie zu dem Krankheitsprocess in enger Beziehung steht, geht aus einer Curve Schapiro's hervor, die in dem ersten Teile einen ganz unregelmässigen Fiebertypus nachweist, während nach der Abtreibung des Bandwurmes die Temperatur in wenigen Tagen normal wird.

Eine befriedigende Erklärung für die Entstehung des Fiebers bei der progressiven perniciösen Anaemie und sein wechselvolles Verhalten ist bisher nicht geglückt. Am besten stimmt noch die Hypothese von

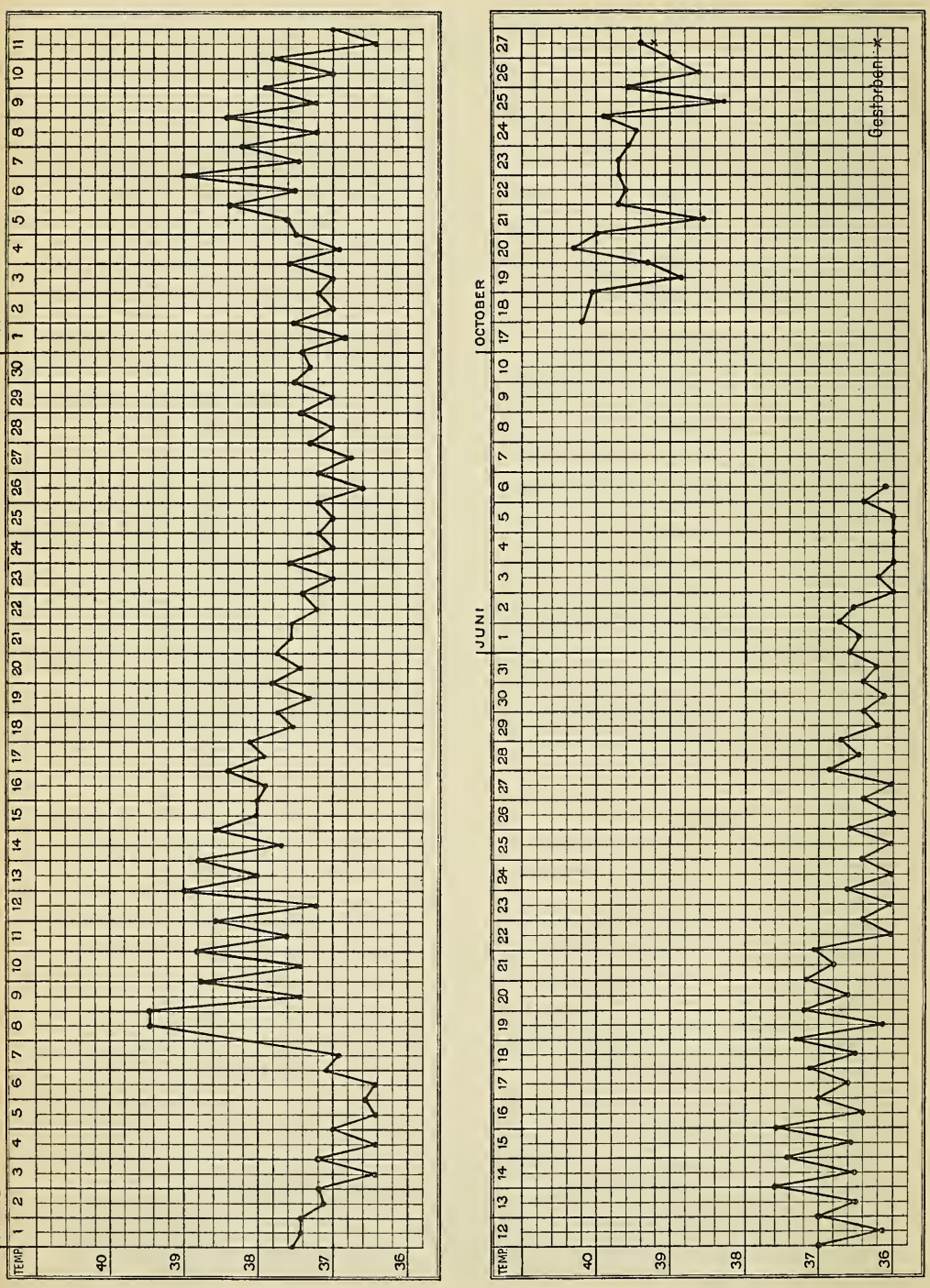


Fig. 3.

Silbermann mit den Thatsachen überein, dass durch einen erhöhten Zerfall von Blutkörperchen eine Fermentintoxication hervorgerufen werde, welche erfahrungsgemäss Fieber erzeugt. Es bestehen nun zweifellos unter den einzelnen Fällen der Krankheit erhebliche Unterschiede in der Pathogenese, und wir haben Grund genug, anzunehmen, dass durchaus nicht in allen Fällen ein erhöhter Untergang von Blutzellen stattfindet; vielleicht sind es diese Fälle, welche ohne Temperaturerhöhung verlaufen. Ferner werden in dem einzelnen Falle Perioden stärkeren Blutkörperchenzerfalles von solchen physiologischen Verhaltens abgelöst werden, und so liesse sich der Wechsel zwischen fieberhaftem und fieberfreiem Verlauf der Krankheit erklären.

Die Veränderungen an den **Circulationsorganen** ziehen die Aufmerksamkeit des Klinikers in hohem Grade auf sich. In erster Reihe sind es oftmals subjective Beschwerden, welche der Patient von Seiten des Herzens empfindet. Sie bestehen in heftigem Herzklopfen, verbunden mit dem qualvollen Gefühle der Herzangst, welches dem Patienten den Schlaf raubt, schwere Dyspnoe erzeugt und ihn alle Augenblicke versuchen lässt, ob nicht eine Änderung der Körperhaltung die Beschwerden zu lindern vermöchte. In weniger schweren Fällen ist ein solcher Zustand des Herzens nicht continuierlich, wird aber durch Aufregungen, geringe körperliche Anstrengungen und Ähnliches leicht hervorgerufen. Selbst in leichten Fällen tritt schon durch ganz geringfügige Reize ein starkes Herzklopfen ein, welches nur langsam wieder aufhört und den Kranken sehr belästigt.

Geht man an die objective Untersuchung eines solchen Herzens, so findet man in den höchsten Graden lebhaftes Undulieren der gesamten Herzgegend, in welcher der Spitzenstoss für die Inspection nur wenig sich hervorhebt. Bei der Palpation findet man ihn an der normalen Stelle nicht verbreitert und mässig stark hebend. Die Percussion ergibt in der Regel normale Herzgrenzen, zuweilen, als Ausdruck eines complicierenden Hydropericard, eine mässige Verbreiterung nach rechts. Die Auscultation findet über allen Ostien ein lautes, teils weiches, teils rauhes, blasendes, systolisches Geräusch; der diastolische Ton ist fast immer erhalten (doch kommen nach Biermer's Bericht diastolische Geräusche vor, ohne dass bei der Obduction eine Erkrankung der Klappen nachzuweisen wäre). Es ist unmöglich, in so schweren Fällen auf Grund der einmaligen Untersuchung zu entscheiden, ob eine organische Herzerkrankung vorliegt, oder ob die Erscheinungen lediglich auf die Anaemie zu beziehen sind; für die Annahme der letzteren lassen die normalen Befunde der Percussion, sowie der gleichmässige Rhythmus Raum; die stürmische Herzaction, die Intensität und der Charakter der Geräusche werden dagegen

immer die Vermutung eines Vitium aufdrängen; besteht gleichzeitig Fieber, so wird der Verdacht einer acuten Endocarditis lebhaft erweckt.

Dieses Bild, welches den höchstgradigen Fällen entspricht, erfährt Abstufungen jeder Art, insbesondere ist das Auftreten der Geräusche nach ihrem Grade, ihrem Charakter und ihrem Orte vielen Schwankungen unterworfen; sie können über allen Ostien zugleich gehört werden, aber auch über jedem von ihnen ausschliesslich; selbst das diastolische Geräusch ist nach Eichhorst in seiner Localisation sehr wechselnd. Dass die ebenfalls vorhandene starke Accentuation des zweiten Pulmonaltones keineswegs beweisend für einen Herzklappenfehler ist, sondern unter Umständen lediglich auf Rechnung der Anaemie gesetzt werden kann, geht aus den von mehreren Autoren gelieferten Krankheits- und Obductionsberichten hervor. Sehr erheblich sind die Schwankungen der Symptome auch bei einzelnen Kranken; sie wechseln oft in wenigen Stunden oder Tagen: das beste Unterscheidungsmittel gegenüber organischen Veränderungen.

Ein strenger Parallelismus zwischen der Intensität der Anaemie und der Heftigkeit der Herzsymptome scheint nicht zu bestehen; so finden sich bei Schauman in seiner Zusammenstellung solcher Fälle, bei denen überhaupt keine Herzgeräusche auftreten, auch Fälle höchsten Grades von nur 275.000 roten Blutkörperchen. Dagegen sieht man bei den Patienten, bei welchen überhaupt während des Auftretens der progressiven perniciösen Anaemie Krankheitserscheinungen des Herzens sich zeigen, diese entsprechend dem Anwachsen und Abschwellen der Anaemie sich steigern oder vermindern.

Dass alle diese Symptome, sowohl die subjectiven Beschwerden als die Dilatation und die Geräusche, in der Regel auf die in dem Abschnitt über die pathologische Anatomie zu schildernden Veränderungen des Herzens zu beziehen sind, ist zweifellos; die grosse Zahl der Theorieen, welche hierüber aufgestellt worden sind, beweist aber, dass eine genügende Aufklärung des Zusammenhanges noch nicht gegeben ist. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass von Stricker und von Rosenstein bei der Beschreibung je eines Falles von progressiver perniciöser Anaemie hervorgehoben wird, dass bei Lebzeiten über dem Herzen systolische Geräusche gehört wurden, während nach dem Tode die Muskelfasern des Herzens sich nirgends verfettet und keine Erkrankung der Klappen zeigten. In solchen Fällen das Auftreten des Herzgeräusches auf die veränderte Beschaffenheit des Blutes zu beziehen, erscheint unabweislich.

Aus den übrigen Gebieten des Kreislaufapparates ist zu erwähnen, dass man in einer grossen Zahl von Fällen Nonnensausen über den

Jugularvenen einseitig oder doppelseitig hört; in anderen, nicht minder schweren Fällen fehlt es.

An den Carotiden sahen Eichhorst und Schauman oftmals lebhafte Pulsationen, an anderen peripherischen Arterien hörten dieselben Autoren einen hellen, lauten systolischen Ton.

Der Puls, an der Radialis gefühlt, zeigte in allen Fällen eine sehr erhebliche Herabsetzung der Spannung, während bezüglich seiner Grösse erhebliche Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Patienten gefunden werden. Die Frequenz ist immer erhöht, selbst nach völliger Remission sinkt der Puls nicht unter 80, hält sich in der Ruhe zwischen 90 und 100, und wird schon durch geringe Reize sehr leicht auf 110—120 Schläge gebracht.

Über besondere Erscheinungen von Seiten der **Respirationsorgane** ist bei der progressiven perniciösen Anaemie nichts zu berichten. Die obenerwähnte Dyspnoe ist lediglich als eine Folge der Herzerkrankung anzusehen. In schweren Fällen kommt es zu serösen oder haemorrhagischen Transsudationen im Brustfellraume. Zu erwähnen ist eine Beobachtung von Schauman, welcher einen Patienten wenige Tage ante mortem blutige Fibringerinnsel aushusten sah.

Dagegen spielen die **Verdauungsorgane** so wie in der Ätiologie und der Anatomie auch in dem klinischen Bilde der progressiven perniciösen Anaemie eine hervorragende Rolle. In erster Reihe sind äusserst fatale Störungen des Appetites zu vermerken, welche in schweren Stadien der Krankheit zu einem unbesiegbaren Widerwillen, ja Ekelgefühl gegenüber jeder Nahrung oder einzelner Nahrungsstoffe sich steigern. Mehrere Male sah ich, dass Patienten zwar auch ihre sonstige Kost ohne jeglichen Appetit verzehrten, dass sie aber, bis dahin an reichliche Fleischnahrung gewöhnt, einen unüberwindlichen Abscheu davor bekamen und wochenlang sich weigerten, einen Bissen Fleisch — in welcher Form und Art auch immer — zu geniessen. In anderen Fällen ausgesprochener progressiver perniciöser Anaemie, selbst schweren Grades, besteht keinerlei Beeinträchtigung des Appetites, sogar wahrer Heisshunger ist von einigen Klinikern beobachtet worden.

Eine von mehreren neueren Autoren erwähnte Erscheinung ist eine sehr grosse peinigende Empfindlichkeit der Zunge und der Schleimhaut des harten Gaumens, der Wangen, des Zahnfleisches; in einem meiner Fälle zeigte sich diese Empfindlichkeit besonders gegenüber Pflanzensäuren: Weintrauben, Äpfel u. ä. erzeugten höchst lästiges Brennen. Bei der Untersuchung fand ich an der Zungenspitze, auf dem Zungenrücken, auch an der Wangenschleimhaut circumscripte, punktförmige bis fünfpfennigstück-

grosse, rotbraune, mahagoniähnliche Verfärbungen der Schleimhaut, welche zweifellos die Stellen der Überempfindlichkeit waren. Die grösste Wahrscheinlichkeit hat die Deutung dieser Veränderungen als Schleimhauthaemorrhagieen für sich. — Bei einer anderen Patientin war eine heftige Schmerzempfindlichkeit der Zunge und des Gaumens als eines der ersten Zeichen der Erkrankung aufgetreten, hatte drei Wochen angedauert und war schliesslich unter Auftreten einer massenhaften Salivation gewichen. — Ewald sah in einem Falle stecknadelkopfgrosse, kreisrunde Bläschen auf der Zungenspitze, dem Zungeninnern, der Lippen- und Wangenschleimhaut, welche alsbald verschwanden und eine Epithelabschürfung hinterliessen. Er bezeichnet diesen Process als das von O. Rosenthal beschriebene Erythema bullosum.

Ein Gefühl des Wundseins des Mundes und durch die ganze Länge des Ösophagus haben H. Müller und Laache bei einigen ihrer Kranken beobachtet. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass auch längerer Arsenikgebrauch, wie er bei der progressiven perniciösen Anaemie geübt wird, die gleichen Erscheinungen hervorrufen kann.

Erbrechen sieht man sehr häufig bei den an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten eintreten. In schweren Stadien kommt es zu stürmischem, unstillbarem Erbrechen, welches tagelang die Aufnahme jeglicher Nahrung fast unmöglich macht; in anderen Fällen tritt es nur nach reichlichen Mahlzeiten auf. Das Erbrochene besteht lediglich aus den Speisemassen oder aus grünlichem Schleim. In einem Falle von H. Müller zeigten sich Blutspuren im Erbrochenen; Barclay beobachtete einmal kurz vor dem Tode des Patienten „Erbrechen dunkler Massen“.

Verbunden mit dem Erbrechen, auch unabhängig davon, finden sich, ebenso wie bei einfachen Anaemieen, lebhafte Schmerzempfindungen der Magengegend, diffus oder auf bestimmte Punkte beschränkt, spontan oder nur auf Druck sich zeigend. — Das Abdomen ist häufig etwas aufgetrieben, aber weich und gut eindrückbar. Pulsationen der Regio epigastrica sieht man sehr häufig.

Die chemische Untersuchung des Magensaftes ist in neuerer Zeit mit Rücksicht auf die häufigen Befunde atrophischer Zustände der Magendarmschleimhaut mit besonderer Sorgfalt ausgeführt worden. Besondere zahlenmässige Bestimmungen lassen sich vorläufig noch nicht geben, aber in einem ausserordentlich grossen Teil der Fälle wurde eine starke Herabsetzung der Magensaftsecretion, ja ein völliges Versiegen derselben („Achylia gastrica“) gefunden. Derartige Bestimmungen rühren unter besonderer Beziehung auf die progressive perniciöse Anaemie von Schauman und Martius her; von 11 Patienten des ersteren zeigten 10 keine freie Salzsäure im Magensaft.

Martius hat in seiner mehrfach erwähnten Monographie über diesen Zustand klargelegt, dass der Befund der Achylia nicht immer auf atrophische Zustände schliessen lässt. In den Fällen von progressiver perniciöser Anaemie, bei welchen das Fehlen der Salzsäure constatiert wurde, fand sich auch bei der Obduction eine mehr oder weniger ausgedehnte Atrophie der Magenschleimhaut; jedoch ist der positive Befund der Salzsäure kein sicherer Beweis für die Unversehrtheit der Schleimhaut, denn in einem derartigen Falle von Koch zeigte sich eine hochgradige Atrophie.

Störungen der Darmthätigkeit sind bei der progressiven perniciösen Anaemie sehr häufig und sehr verschiedener Art und Grades. In einer Reihe von Fällen findet man hartnäckige Obstipationen, in anderen wieder andauernde Diarrhöen, und bei demselben Patienten wechselt dies Verhalten miteinander ab; wieder andere Kranke zeigen ganz normales Verhalten der Verdauung.

Das Aussehen der Faeces zeigt nichts Ungewöhnliches; vereinzelt sind Fälle beschrieben (Wallerstein, citiert nach Herz), bei denen der Stuhlgang ausgesprochen acholisch war, also auf erhebliche Störungen der Fettresorption hinwies. Bei der mikroskopischen Untersuchung, welche in jedem Falle häufig wiederholt werden muss, ist als wichtigster gelegentlicher Befund der von Eiern des Bothriocephalus oder anderer Eingeweidewürmer zu erwähnen. — Der Befund von Leucin- und Tyrosinkrystallen, welchen im Anfange der Forschung über die progressive perniciöse Anaemie einige Bedeutung beigelegt worden ist, ist nach Eichhorst nur für den diarrhöischen Stuhl überhaupt, nicht für den der progressiven perniciösen Anaemie charakteristisch.

Über die Resorptionsthätigkeit des Darmes können wir uns ein Urteil aus dem allgemeinen Zustand des Patienten und der allgemeinen Beschaffenheit des Stuhles bilden: Der verhältnismässig gute Ernährungszustand weist, wie auch bei anderen Anaemieen, darauf hin, dass schwere Störungen der Resorption nicht für die Anaemie charakteristisch sind; nur Störungen der Fettresorption sind, wie schon erwähnt, bisher mit Sicherheit constatiert worden. Auf abnorme Eiweisszersetzung im Darm weist der erhöhte Gehalt des Urins an Fäulnisproducten hin.

Seitens des Peritoneums treten klinische Erscheinungen nicht in den Vordergrund; ante mortem findet sich wohl ein leichter Ascites.

Die Milz wird bei der progressiven perniciösen Anaemie fast immer, wenn sie nicht durch Aufgetriebenheit des Darmes der Beobachtung entzogen wird, normal gross oder verkleinert gefunden. Geringe Vergrösserungen, so weit, dass sie dem palpierenden Finger erreichbar sind, finden sich manchmal; in diesen Fällen (Eichhorst) zeigte sich die Milz derb, auf Druck nicht empfindlich.

Es ist natürlich nicht auszuschliessen, dass bei besonderer Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie, z. B. nach Malaria, auch ein grosser Milztumor gefunden wird, ohne dass man dadurch genötigt wird, diesen Fall aus der Reihe der progressiven perniciösen Anaemie herauszunehmen; dagegen finden sich häufig, besonders in der älteren Litteratur, Berichte über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie und sehr grossen Milztumoren von unbekannter Ätiologie. So lange diese Krankenberichte nicht durch eine sehr genaue Blutanalyse vervollständigt werden, ist die Frage, ob sie zu der progressiven perniciösen Anaemie oder zur Pseudoleukaemie oder zu irgend einer anderen Krankheitsgruppe zu rechnen sind, nicht zu entscheiden. Ich selbst hatte vielfach Gelegenheit, Patienten mit schwerer Anaemie und sehr erheblichen Milzvergrösserungen zu untersuchen und einen genauen Blutbefund zu erheben, habe aber in keinem Falle das für die progressive perniciöse Anaemie charakteristische Bild erhalten.

Die Leber ist gar nicht selten etwas vergrössert und des öfteren sehr druckempfindlich.

Die der klinischen Untersuchung zugänglichen Lymphdrüsen findet man nicht mehr vergrössert als auch sonst bei vielen Kranken.

Aus der **sexualen** Sphäre sind, abgesehen von dem fast regelmässigen Sistieren der Menses bei Frauen, keine Besonderheiten zu berichten; Laache sah in einem Falle wenige Wochen ante mortem die Periode, welche monatelang ausgeblieben war, wieder eintreten.

In ganz besonderem Masse haben in den letzten 15 Jahren Veränderungen im Gebiete des centralen und peripherischen **Nervensystems,** welche im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie auftreten, die Aufmerksamkeit erregt. Mit Bezugnahme auf die in dem anatomischen Abschnitte zu schildernden Veränderungen haben wir an dieser Stelle die klinischen Eigentümlichkeiten zu zeichnen und klarzulegen, wie weit sie den anatomischen Befunden entsprechen, in welchem Verhältnisse sie zu dem klinischen Verlauf und in welcher Abhängigkeit von dem Krankheitsprocess sie stehen.

Wir beobachten bei der progressiven perniciösen Anaemie im Bereiche des Gehirnes, des Rückenmarkes und der peripherischen Nerven mannigfache Veränderungen.

Dass die Gehirnfunctionen in manchen Fällen schwerer Anaemie in Mitleidenschaft gezogen werden, kann sich zunächst im psychischen Verhalten des Kranken äussern. So findet sich zuweilen, entgegengesetzt der bei allen Anaemieen so häufig vorhandenen erhöhten allgemeinen Reizbarkeit, eine stumpfe Gleichgültigkeit gegen die Umgebung, die

äusseren Eindrücke und das eigene Leiden. Ich konnte eine derartige Beobachtung bei einem Patienten machen, welcher in einem bezüglich des somatischen Zustandes noch sehr leichten Stadium der perniciösen Anaemie sich befand. Nach Aussage seiner Angehörigen hatte er in seinem ganzen seelischen und geistigen Verhalten bis vor kurzem nicht die geringste Abnormität gezeigt; als erstes Zeichen einer Erkrankung war bemerkt worden, dass der Patient, bis dahin ein fleissiger Arbeiter, zu arbeiten aufhörte, ohne darüber irgend eine Erklärung zu geben, und ohne sich gegen die ihm deshalb gemachten Vorwürfe zu verteidigen; auch seine Überführung in das Krankenhaus hatte er ohne jeden Widerspruch geduldet. Hier zeigte er sich ganz teilnahmslos und willenlos; auf bestimmte Anordnung hin verrichtete er wohl Arbeiten im Krankensaale oder in der Küche, überliess man ihn aber sich selbst, so verbrachte er den ganzen Tag, ohne auch nur mit einer Miene sein Interesse für die Umgebung zu bezeigen. Auch das Gedächtnis schien stark in Mitleidenschaft gezogen zu sein. — Schüle hat schon 1875 über drei Patienten mit Psychosen (Melancholie, Dementia) berichtet, die bei Lebzeiten durch ihre hochgradige Blässe aufgefallen waren, und deren Obduction einen der progressiven perniciösen Anaemie völlig entsprechenden Befund ergab.

Bei manchen Kranken finden sich heftige Erregungs-, ja maniakalische Zustände, Wutanfälle, Delirien, Hallucinationen. Diese Ausbrüche pflegen nur vorübergehend die oben erwähnte Apathie zu unterbrechen. Zuweilen kommt es zu comatösen Bewusstseinstrübungen, die in der Regel ein terminales Symptom sind; in Ausnahmefällen aber können die Patienten selbst aus einem ausgeprägten Coma noch erwachen und sich wieder völlig erholen.

Weiterhin kommen zahlreiche Störungen somatischer Natur zur Beobachtung, welche auf Erkrankungen des Cerebrums hinweisen. Das wichtigste cerebrale Symptom: Pupillenstarre, konnte schon Minnich in einem der ersten Fälle erwähnen. Biermer, H. Müller, Laache, Nonne u. a. berichten über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, in deren Verlauf vorübergehende leichte Parese einer Gesichtshälfte, eine vorübergehende hemiplegische Attaque, Paraesthesien verschiedener Art und motorische Reizerscheinungen einer Körperhälfte auftraten, ferner aphasische Zustände, Schwindelerscheinungen, Gedächtnisschwäche.

Gar nicht selten sind Störungen der Sprache. Z. B. hatte der oben erwähnte Patient eine sehr langsame, dabei undeutliche, verwaschene Sprache, was sich besonders bei den bekannten schwierigeren Probeworten geltend machte; ich hatte jedoch in diesem Falle den Eindruck, als ob hierin weniger ein Unvermögen, die Worte zu bilden, sich ausprägte, als vielmehr die grosse Willensschwäche.

Zahlreicher und ergiebiger sind die über die Veränderungen des Rückenmarkes bei progressiver perniciöser Anaemie vorliegenden Untersuchungen. Seitdem zuerst Leichtenstern im Jahre 1883 in zwei Fällen die Combination tabischer Symptome mit denen schwerer perniciöser Anaemie beschrieben hat, haben die Neurologen diesen für die Pathologie der perniciösen Anaemie äusserst wichtigen Verhältnissen ihre ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt; die grundlegenden Beobachtungen, auf denen das heute vorliegende Material für unsere Schlussfolgerungen sich aufbaut, verdanken wir im wesentlichen den Arbeiten von Lichtheim, Minnich, Eisenlohr, Nonne.

Die klinischen Symptome einer Rückenmarkserkrankung, welche bei perniciöser Anaemie beschrieben worden sind, sind sehr mannigfach. Zuvörderst kann die in fast allen Formen von Anaemie vorkommende allgemeine Muskelschwäche bei der perniciösen Anaemie einen so hohen Grad erreichen, dass die Glieder fast paretisch erscheinen. Es darf kaum bezweifelt werden, dass in solchen Fällen die Bewegungsstörungen nicht allein in der Atrophie und der Degeneration der Musculatur begründet sind, sondern dass auch die Innervation des Muskels gestört ist; und bei der Seltenheit und Geringfügigkeit peripherischer Nervenerkrankungen als Begleiterscheinungen der perniciösen Anaemie weisen diese Symptome auf die Beteiligung des Rückenmarkes hin.

In einer zweiten Gruppe von Fällen begegnen wir Störungen der Sensibilität und Motilität, welche den bei der gewöhnlichen Tabes dorsalis vorkommenden mehr oder weniger scharf gleichen. Der ganze classische Symptomencomplex der Tabes dorsalis kann vorliegen: Aufhebung der Patellarreflexe, Pupillenstarre, ausgesprochene Ataxie, Blasen- und Mastdarmparesen, lancinierende Schmerzen, Anaesthesieen, Paraesthesieen. In einzelnen Zügen kann das Krankheitsbild auch von dem der Tabes abweichen, wie ja auch echte Tabesfälle durchaus nicht immer den gesamten Symptomencomplex voll ausgebildet darbieten.

Den tabiformen Erkrankungen stehen einige wenige Fälle gegenüber, welche durch spastische Parese der Extremitäten, erhöhte Patellarreflexe das klinische Bild der spastischen Spinalparalyse darboten (Leyden, Eisenlohr, Brasch).

Die rein in der Form der Tabes und in der der spastischen Spinalparalyse verlaufenden Fälle bilden nur die Grenzen, innerhalb deren durch vielfache Combinationen der klinischen spinalen Symptome mannigfache Krankheitsbilder zu Stande kommen. Ja es sind oft genug Übergänge zwischen den einzelnen Fällen beobachtet, derart z. B., dass die anfänglich gesteigerten Reflexe später nicht mehr zu erzielen waren, oder dass z. B. umgekehrt das längere Zeit hindurch beobachtete Westphal'sche

Phänomen wieder verschwand und eine normale Reflexerregbarkeit sich wieder einstellte (Brasch).

Im Bereiche der peripherischen Nerven sind keine Symptome von Bedeutung während des Verlaufes von progressiver perniciöser Anaemie zu verzeichnen. Als eine Folge der mangelhaften Circulation, vielleicht auch abhängig von Rückenmarksveränderungen, sind Paraesthesieen: Ameisenlaufen, Kriebeln, auch rheumatismusähnliche Schmerzen, besonders in den unteren Extremitäten, zu erwähnen. Bei einem meiner Patienten, welcher viele Jahre an heftigen Migräneanfällen gelitten hatte, waren dieselben etwa seit der Zeit, in welcher vermutlich der Beginn der progressiven perniciösen Anaemie lag, ausgeblieben.

Zwischen den an anderer Stelle geschilderten anatomischen und den klinischen Veränderungen des Nervensystems besteht eine ausserordentliche Incongruenz: es können bei der Section deutliche Veränderungen des Rückenmarkes gefunden werden, ohne dass zu Lebzeiten klinische Symptome ausgesprochen waren (Nonne); umgekehrt können schwere functionelle Störungen die Aufmerksamkeit des Klinikers erregt haben, ohne dass der Patholog post mortem ein entsprechendes anatomisches Substrat dafür aufdeckt (Goebel). Es ist anzunehmen, dass bei einer weiteren Verfeinerung der Methoden die negativen Befunde der letzten Art sich immer weiter verringern werden.

Sowohl die Veränderungen in der Function als in der Structur des Centralnervensystems zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich sehr schnell von kleinen Anfängen zur vollen Höhe entwickeln und im Vergleiche zur gewöhnlichen Tabes rapid zum Tode führen. In der Mehrzahl der Fälle spielt sich der Verlauf in 6—12 Monaten ab, doch kommt nach Dana's Angaben selbst eine Dauer bis zu 3 Jahren vor.

Dies ist in kurzer Übersicht das Material, welches die Neurologie über unseren Gegenstand uns an die Hand gegeben hat. Welchen Gewinn kann die Lehre von der Anaemie aus diesen Beobachtungen ziehen?

Vor allem ist hervorzuheben, dass nicht nur die klinischen Rückenmarkssymptome und die anatomischen Rückenmarksveränderungen, wie oben erwähnt, einander durchaus incongruent sind, sondern dass auch gar keine regelmässigen Beziehungen zwischen diesen Läsionen und der Anaemie bestehen. Wir können eine sehr grosse Zahl von Fällen perniciöser Anaemie monatelang beobachten, ohne selbst bei bestimmt darauf gerichteter Untersuchung irgend welche Andeutung einer Spinalerkrankung anzutreffen; andererseits giebt es Fälle von relativ geringen anaemischen Veränderungen, in welchen cerebrale und spinale Symptome deutlich ausgeprägt sind (Leyden). In einer Zahl von Fällen (z. B. Leichtenstern)

ist die Rückenmarkserkrankung zuerst zur Beobachtung gelangt, und im weiteren Verlaufe wurde die perniciöse Anaemie manifest; in anderen Fällen können die anaemischen und die nervösen Symptome gleichzeitig einsetzen; schliesslich können aber auch letztere erst nach längerem Bestehen der Anaemie zum Ausbruch kommen (Minnich). Aus diesem regellosen Verhalten können wir aber, wie schon die ersten Autoren (Nonne) hervorgehoben haben, den wichtigen Schluss ziehen, dass die spinale Erkrankung nicht eine Folge der Anaemie und diese nicht eine secundäre Erscheinung in der Rückenmarkserkrankung sein kann, sondern dass beide coordinierte Symptome desselben Krankheitsprocesses sind. Am meisten sprechen hierfür zwei von Lichtheim und Minnich berichtete Fälle von Bothriocephalus-Anaemie, bei welchen zu Lebzeiten tabische Symptome, post mortem ausgedehnte Degenerationen in den Hintersträngen des Rückenmarkes beobachtet wurden. Die giftigen Substanzen, auf denen die anaemisierende Wirkung des Wurmes nach unserer Annahme (s. S. 96) beruht, rufen auch die Rückenmarkserkrankungen hervor. Ähnliche Vorstellungen müssen wir uns über den Krankheitsprocess in den Formen von progressiver perniciöser Anaemie machen, deren Ätiologie noch in Dunkel gehüllt ist. Und da wir für das Zustandekommen des Bildes der perniciösen Anaemie ganz allgemein toxische Ursachen anzuschuldigen allen Grund haben, da ferner die geschilderten Rückenmarksveränderungen nicht specifisch für schwere Anaemieen sind, sondern mit den bei einer grösseren Reihe von kachectischen und toxischen Zuständen vorkommenden eine weitgehende Ähnlichkeit aufweisen (Redlich, Dana), so nehmen wir als eine die Anaemie und die Spinalerkrankung gemeinsam herbeiführende Ursache eine Intoxication unbekannten Ursprunges und unbekannter Natur an.

Eine sehr grosse Ähnlichkeit besteht zwischen beiden Symptomencomplexen darin, dass jeder für sich Neigung zu erheblichen Remissionen zeigt, allerdings wiederum völlig von einander unabhängig. So berichtet Nonne über einen Fall, in welchem die vorübergehend träge gewordene Pupillenreaction wieder normal wurde, die erloschenen Patellarreflexe sich wiederherstellten, die zeitweiligen Störungen der Blasenfunction und die Ataxie sich zurückbildeten, während die Zeichen der Anaemie progressiv zunehmend zum Exitus führten. — Umgekehrt, in einem Falle von Eisenlohr, schwand die Anaemie nach Abtreibung einer Taenia mediocannelata vollkommen innerhalb mehrerer Monate, die spinale Erkrankung zeigte jedoch keinerlei Besserung. — Bowmann berichtet jedoch über einen Fall, in welchem sich ein Parallelismus beider Symptomgruppen scharf ausprägt; hier trat nach etwa zweijährigem Bestehen der Anaemie und anscheinend neunmonatlicher Dauer der spinalen Erkrankung eine

gleichzeitige Besserung der Anaemie und der Rückenmarkssymptome unter Arsenikbehandlung ein und hielt mehr als sechs Monate an. Das nach kurzer Zeit eintretende Recidiv ergriff in gleicher Weise wieder das Blutgewebe und das Rückenmark.

Ob aber das Verschwinden spinaler Symptome auf eine wirkliche Rückbildung anatomischer Veränderungen im Mark zu beziehen ist, ist zweifelhaft; wenigstens spricht hiergegen die Beobachtung von Brasch, welcher die Rückkehr des Patellarreflexes auf ein Hinzutreten von Processen in den Pyramidenbahnen zu den älteren Degenerationen in den Hintersträngen zurückführen konnte. Dass die Besserung des Allgemeinzustandes auch günstig auf die spinalen Symptome wirken kann, ist leicht verständlich, denn es giebt einen Zeitpunkt, in welchem die Nervenfasern bereits functionsuntüchtig geworden sind, ihre gänzliche Vernichtung aber noch nicht eingetreten ist. Finden sich nun wieder günstigere Ernährungsbedingungen für die Faser, so kann sie ihre Leistungsfähigkeit wieder voll gewinnen. Für besondere Fälle können wir uns also sehr wohl vorstellen, dass der Besserung der Anaemie eine Rückbildung in dem klinischen Spinalsymptom zu verdanken ist.

Unter den Veränderungen, welche die **Sinnesorgane** bei der progressiven perniciösen Anaemie betreffen, haben die Erkrankungen des **Auges** die allergrösste Wichtigkeit. Die subjectiven Beschwerden, über welche die Patienten häufig klagen: Flimmern, Dunkelsehen, werden schon in frühen Perioden der Krankheit geäussert, zu einer Zeit, wo objective Veränderungen am Auge sich noch nicht nachweisen lassen. Von diesen ist hier noch einmal zu erwähnen das ziemlich häufige, mehr oder minder grosse Ödem der unteren Lidgegend.

Als eine Teilerscheinung der allgemeinen Neigung zu Haemorrhagieen sind zunächst seltenere Blutaustritte in der Conjunctiva bulbi und Palpebrarum zu erwähnen; bei weitem am meisten interessieren aber die Blutungen in der Netzhaut. Diese, wie den übrigen ophthalmoskopischen Befund, schildert schon H. Müller nach den Untersuchungen von Horner derart, dass die weiteren Beobachtungen nichts wesentlich Neues mehr haben schildern können. „Das ophthalmoskopische Bild charakterisiert sich durch äusserste Blässe der Sehnervenpapille und des ganzen Augenhintergrundes, durch starke Schlängelung und Verbreiterung der Venen, durch Blässe des Blutes in den Gefässen und durch starke Reflexstreifen auf denselben und durch Apoplexieen, welche in kleinerer oder grösserer Zahl im ganzen circumpapillären Gebiete zerstreut, meist den Gefässen anliegen und von rundlicher, fleckiger oder streifiger Gestalt sind. Die Apoplexieen sind zum Teile ganz klein, punktförmig, zum Teile etwas grösser und erreichen in einzelnen Fällen sogar Papillen-

grösse. Anfänglich sind sie in spärlicher Zahl vorhanden, nehmen oft gegen Lebensende an Zahl zu, während der übrige Augenhintergrund, namentlich die Papille fortwährend blasser, schliesslich ganz weiss werden. Die Masse des extravasierten Blutes ist gewöhnlich eine geringe; die Extravasatflecken sind dünn und oft am Rande durchscheinend. Hie und da zeigen einzelne der Extravasate Resorptionen, oder man sieht auf dem blass rosaroten Augenhintergrunde gelegentlich einen resorbierten Fleck, der einer resorbierten Apoplexie entspricht. Doch ist gerade dieser Befund relativ selten. Untersucht man das Auge früher, so fehlen noch Apoplexieen, der Augenhintergrund fällt aber bereits durch seine bedeutende Blässe und durch starke Schlängelung der Gefässe auf; umgekehrt kann man in einem Falle, der in Heilung übergeht, bei wiederholter ophthalmoskopischer Untersuchung sehen, wie allmählich sämmtliche Apoplexieen resorbiert werden, wie die Gefässe normale Breite und geraden Verlauf annehmen und an Stelle der tiefen Blässe der Papille allmählich wieder eine rosige Färbung derselben eintritt."

Zu dieser Schilderung Horner's ist aus der späteren Litteratur nichts von Bedeutung hinzuzufügen. Nur bezüglich des weissen Centrums der Extravasate, welche Horner als Herde der Resorption auffasst, ist unter den Ophthalmologen die Auffassung getheilt (vgl. den anatomischen Abschnitt).

Eine wohl ganz vereinzelte, leider nicht durch eine Section aufgeklärte Beobachtung rührt von H. Müller her und betrifft eine Patientin, bei welcher sich während der Krankheit ein bedeutender Exophthalmus herausbildete.

Während die Retinalblutungen fast ausnahmslos bei allen an progressiver perniciöser Anaemie Leidenden vorkommen — einen negativen Befund erhob Laache (Fall 3) acht Tage ante mortem — sind gröbere Sehstörungen, wie von allen Autoren hervorgehoben wird, äusserst selten. H. Müller hat auch hierfür in seinem reichen Material ein interessantes Beispiel: Eine Patientin erblindete ganz plötzlich auf dem linken Auge; ophthalmoskopisch fanden sich kolossale Apoplexieen in der Retina, welche in dichten Plaques namentlich das Gebiet der Macula einnahmen.

Über Störungen des Gehörs berichtet Eichhorst nach mehreren seiner Beobachtungen. Abgesehen von dem bei allen Anaemischen häufigen Ohrensausen, kann es im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie, besonders gegen das Lebensende hin, zum völligen Verlust des Gehörs kommen.

Eichhorst fand unter fünf Fällen, welche letal endigten, nur einen, dessen Gehör intact war. Bei einigen seiner Patienten war die Taubheit

transitorisch und stellte sich in einem Falle nach einer Bluttransfusion wieder her.

Bezüglich der Störungen des Geruchs muss ich mich ebenfalls auf Eichhorst beziehen. Eichhorst sah erheblichen Verlust des Geruchsvermögens zusammen mit der Taubheit kurz ante finem eintreten. Als eine weitere Complication kam hierzu eine starke Beeinträchtigung des Geschmackssinnes. Es handelt sich in diesem Falle gewiss um eine grosse Seltenheit; wenigstens berichtet auch Schauman, bei seinem so grossen Krankenmateriale niemals Anomalieen der Geruchs- und Geschmacksempfindung beobachtet zu haben.

d) Pathologische Anatomie.

An den Leichen der im natürlichen Ablaufe der progressiven perniciösen Anaemie ohne Complicationen Verstorbenen ist die Blässe der Haut in ihrer Eigenart und ihrem hohen Grade so charakteristisch, dass ähnlich wie beim Lebenden schon der blosse Anblick den Beobachter zu der richtigen Diagnose führen kann.

Aus der Schilderung des klinischen Bildes können wir den zuweilen — nach Ponfick sogar sehr häufig — beobachteten Icterus entnehmen, ferner die Ödeme, sowie den fast ausnahmslos guten Bestand des Fettpolsters.

Ein Zeichen und eine Folge der maximalen Blutleere ist das sehr oft vollständige Fehlen der Totenflecke (H. Müller).

Zu den Allgemeinerscheinungen des Leichenbefundes gehören die **maximale Anaemie** aller inneren Organe, sowie die überall vorkommenden **Haemorrhagieen.** Dieselben sind in der Haut und in den Schleimhäuten, wenn sie erst kurze Zeit vor dem Tode aufgetreten waren, noch deutlich ausgeprägt. Ferner finden sich stets Haemorrhagieen von mehr oder minder grosser Ausdehnung auf den serösen Häuten der drei Körperhöhlen, und zwar am häufigsten solche der Meningen.

In einem gewissen, wenn auch noch nicht ganz aufgeklärten Zusammenhange mit der Neigung zu Blutaustritten steht der schon von Grohe, später von Rosenstein, Quincke und vielen anderen nachgewiesene abnorme **Eisengehalt,** die **„Siderosis“** der inneren Organe, die nur in wenigen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie vermisst wird. Es muss aber ausdrücklich hervorgehoben werden, dass nach den Sectionsberichten häufig auch nachzuweisen ist, dass dieselben Organe, deren Eisengehalt in dem einen Falle die Norm weit überragt, in einem Parallelfalle nur die niedrigsten Normalwerte aufweisen (Immermann). Der Einwand, der besonders im Anfange der Beobachtungen häufig erhoben wurde, dass der erhöhte Eisengehalt der Organe gar nicht die

Folge eines krankhaften Vorganges, sondern die der therapeutischen Einführungen des Metalles sei, ist durch den Tierversuch (Quincke) widerlegt worden und besonders dadurch, dass die Befunde nicht seltener geworden sind, seitdem bei der progressiven perniciösen Anaemie von einer Eisentherapie so gut wie gar nicht mehr die Rede ist.

Einen gegen die Norm gesteigerten Eisengehalt finden wir bei der progressiven perniciösen Anaemie zunächst in den Organen, welche die Bildungs- oder Untergangsstätten von Blutelementen darstellen und schon physiologisch einen beträchtlichen Gehalt an Eisen besitzen: in der Milz, im Knochenmark, in den Lymphdrüsen und im ganz besonders hohen Grade in der Leber. Ferner wird Eisen an Stellen nachweisbar, wo es normaler Weise nicht gefunden wird: in den Drüsenzellen der Niere und des Pancreas.

Die Differenz zwischen dem physiologischen und dem bei progressiver perniciöser Anaemie gefundenen Eisengehalt ist nach Quincke's Zusammenstellung (vgl. „Eisentherapie“) am grössten in der Leber; unter normalen Verhältnissen fanden sich in 100 *gr* Trockensubstanz derselben 81·6 *mgr*; Fälle von progressiver perniciöser Anaemie wiesen Steigerungen dieses Wertes auf bis zu 1900 *mgr* (Stühlen). Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die vermehrte Eisenanhäufung in feinen Körnchen in den peripherischen Teilen der Leberläppchen, und zwar sowohl in den Leberzellen als in den Capillaren erfolgt.

Die **Musculatur** des Stammes und der Extremitäten zeigt nach Eichhorst ebenso wie alle anderen Organe eine hochgradige Blässe, während H. Müller ausdrücklich ihre „gute Farbe“ im Gegensatze zu der Blässe der übrigen Organe feststellt. Im umgekehrten Sinne besteht ein Gegensatz zwischen den Beobachtungen dieser beiden Autoren bezüglich der mikroskopischen Untersuchungen. Eichhorst fand die makroskopisch sehr blasse Musculatur in ihrer Structur vollständig normal; während Müller in den Muskeln von guter Farbe ausgesprochene Verfettung der Fibrillen fand. Am stärksten war diese Degeneration in den Muskelfibrillen des Zwerchfells und der Intercostalmuskeln, wo sich die Querstreifung vollständig verwischt hatte.

Wenn Eichhorst, einem Gedankengange Traube's folgend, darauf hinweist, dass die Verfettung der Musculatur, wenn sie überhaupt gefunden wurde, am stärksten in den Muskeln auftritt, deren unaufhörliche Thätigkeit für das Leben notwendig ist, d. i. in der Zwerchfell- und der Zwischenrippenmusculatur, so sei im Zusammenhange hiermit der Befund von E. Fränkel erwähnt, welcher in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie die Muskeln im allgemeinen normal, dagegen die Augenmuskeln und das Herz in schwerer Verfettung fand. Ihr Aussehen war lehm-

farbig, ihre Querstreifung fast gänzlich verschwunden, und reichlich liessen sich Fett und Pigment in und zwischen den Primitivbündeln nachweisen. Wenn auch die Functionen der Augenmuskeln nicht eine Bedingung für das Fortbestehen des Lebensprocesses darstellt, so ist es doch zweifellos, dass sie selbst in Zuständen höchster Schwäche, in denen der Kranke auch die geringste Thätigkeit aller willkürlichen Musculatur vermeidet, immer noch verhältnismässig viel beansprucht werden.

Die oben erwähnte Pigmentablagerung zwischen den Bündeln der Musculatur finden sich vielfach als Reste älterer Haemorrhagieen; auch frische Blutungen werden zuweilen hier angetroffen (Stricker u. a.).

Eine ganz hervorragende Stellung nehmen die anatomischen Veränderungen des **Herzens** ein. Dass auch bei diesem Organe die Fettauflagerung erhalten ist, und dass in dem Pericard, in der Musculatur, sowie in dem Endocard Blutextravasate wie in allen anderen Organen gefunden werden, sei nur kurz erwähnt; das allergrösste Interesse hat seit Beginn der der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten Studien die Fettdegeneration des Myocardiums erregt. Die grundlegenden anatomischen Untersuchungen, deren Resultate durch die späteren kaum noch um Wichtiges ergänzt werden konnten, verdanken wir Ponfick.

Auf dem Durchschnitte sieht man die Musculatur des Herzens sehr blass in allen Abstufungen zwischen einem blassen Braunrot bis zur Lehmfarbe. Dadurch, dass bei demselben Herzen diese verschiedenen Abstufungen nebeneinander vorkommen, und zwar in der Art, dass die helleren Stellen als Flecken oder Streifen in die weniger entfärbte Hauptmasse des Muskels eingesprengt erscheinen, gewinnt das ganze Organ ein höchst charakteristisches Aussehen. Je heller die Stellen sind, um so stärker erweisen sie sich unter der Controle des Mikroskops fettig degeneriert, derart, dass in den höchsten Graden zwar noch die fibrilläre Anordnung, aber nichts mehr von Querstreifung und Muskelkernen erkennbar ist; statt dessen finden sich, wie Perlen an einer Schnur aufgereiht, feinste Fetttröpfchen. An den makroskopisch dunkleren Stellen zeigt sich auch die Muskelstructur besser erhalten; die Querstreifung ist noch zu erkennen, wenn auch leichte Trübungen sich schon bemerkbar machen. Vereinzelte Partieen können noch völlig normal sein.

Die Verteilung der verschiedenen Stufen der Degeneration weist eine sehr bemerkenswerte Gesetzmässigkeit auf: die Verfettung ist am stärksten ausgesprochen in den Papillarmuskeln des linken Herzens, dann folgen die des rechten, dann die Wandmusculatur des linken und rechten Ventrikels und die Trabekeln des linken und rechten Vorhofes.

Diese Entartung des Herzens wird fast in jedem Falle von progressiver perniciöser Anaemie gefunden, so dass seit Biermer sie als eines der

Cardinalsymptome des gesamten Bildes gilt. Aber vereinzelte Beobachtungen sind zu erwähnen, in welchen sie vermisst wurde, trotzdem nach dem klinischen Verlauf und dem übrigen anatomischen Befunde man gar nicht Anstand zu nehmen hatte, die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie aufrecht zu erhalten. Über solche Fälle berichten Litten, H. Müller, des weiteren Stricker, Quincke, Laache.

Wenn also einerseits die Herzverfettung nicht als ein absolut constanter Befund der progressiven perniciösen Anaemie gelten kann, so ist andererseits noch einmal daran zu erinnern, dass auch bei anderen anaemischen Zuständen, z. B. den acuten posthaemorrhagischen, ganz übereinstimmende Veränderungen vorkommen.

Das Herz im ganzen ist gewöhnlich von normaler Grösse oder ein wenig kleiner; zuweilen findet sich der rechte Ventrikel im geringen Grade erweitert; geringe Hypertrophieen beider Kammerwände erwähnt Eichhorst.

Die Consistenz des Muskels ist entsprechend der Verfettung weicher als die eines normalen.

Die Herzklappen werden normal gefunden; auch in den Fällen, wo ein diastolisches Geräusch gehört wurde, fanden sich die Klappen intact (Biermer), so dass damit der Beweis geliefert ist, dass auch ein diastolisches Geräusch accidentell sein kann. Als zufälliges Zusammentreffen ist der Befund einer Mitralinsufficienz, welchen Schauman notiert, zu bezeichnen; zu erwähnen ist hier ferner eine von Matterstock in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie gefundene Missbildung der Mitralklappe, bei welcher die Spitzen der Segel durch eine feine Brücke verbunden waren; in diesem Falle war das bei Lebzeiten gehörte diastolische Geräusch zweifellos auf das abnorme anatomische Verhalten zu beziehen.

Die grösseren Gefässe sind nach den übereinstimmenden Angaben aller Obductionsberichte von typischen Veränderungen frei; dagegen finden sich öfters Verfettungen der kleinen Arterien und der Capillaren, besonders des Gehirns, welche zweifellos für die zuweilen auftretenden umfangreicheren Apoplexieen verantwortlich zu machen sind; die kleineren Haemorrhagieen kommen auch ohne eine nachweisbare Verfettung der Gefässe zu stande. Für diese Fälle nehmen wir mit Cohnheim an, dass unter dem Einflusse der verschlechterten Blutbeschaffenheit Veränderungen der Gefässwände entstehen, welche wir mit unseren Hilfsmitteln heute noch nicht nachweisen können.

Die **Nieren** sind von äusserster Blässe, bieten aber sonst dem blossen Auge keine Abnormität dar. Die Kapsel ist leicht abziehbar, die Oberfläche glatt. In den von Fr. Müller beschriebenen Fällen, bei

denen er einen Zusammenhang der progressiven perniciösen Anaemie mit Syphilis anzunehmen geneigt ist, fanden sich die für Syphilis charakteristischen tiefen Narbeneinziehungen der Oberfläche. — Mikroskopisch lassen sich zuweilen (Ponfick, Eichhorst) Verfettungen der secernierenden Epithelien, sowie eine körnige Eisenablagerung in stärkerem Masse nachweisen. In einem von Krebs mitgeteilten Falle zeigten die secernierenden Nierenepithelien ebenso wie die der Leber und Darmzotten Amyloidentartung.

In den übrigen Partieen des Urogenitalapparates werden, von Haemorrhagien abgesehen, bemerkenswerte Veränderungen nicht gefunden.

Bezüglich der **Respirationsorgane,** welche auch klinisch eine so geringe Rolle in der progressiven perniciösen Anaemie spielen, sind zunächst ebenfalls seltenere Haemorrhagieen im Parenchym der Lunge (Schumann), häufiger auf der Pleura zu erwähnen. Hervorzuheben ist eine Beobachtung Eichhorst's, deren Kenntnis unter Umständen zur Lösung diagnostischer Schwierigkeiten beitragen könnte, dass er die Flüssigkeit eines bestehenden Hydrothorax dreimal deutlich sanguinolent, einmal ausgesprochen icterisch fand.

Den **Verdauungsorganen** eines an progressiver perniciöser Anaemie Verstorbenen wenden gerade in neuester Zeit die Anatomen ihr ganz besonderes Interesse zu, und diesem verdanken wir eine grössere Bereicherung unseres Wissens auch über die Ätiologie und die Pathogenese der Krankheit.

Zunächst finden sich neben grosser Blässe Ecchymosen der Schleimhaut in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstractus; Quincke beschreibt in einem Falle eine beträchtliche ödematöse Durchtränkung der Magenschleimhaut.

Auf Veränderungen der Magendrüsen, und zwar Verfettungen, bei schwerer Anaemie hat wohl zuerst Ponfick (1873) aufmerksam gemacht. In seiner 1875 erschienenen Dissertation beschrieb Schumann einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie, in dem die Magenschleimhaut fast völlig ihres Epithels beraubt und die Magendrüsen an Zahl sehr gering und wenig entwickelt waren; ferner fanden sich neben zahlreichen kleinen Haemorrhagieen eine Wucherung des Bindegewebes, geringe fettige Entartung in der Muscularis, sowie der Blutgefässe der Magenwandung. — Es bietet dieser Fall also schon ein Bild von den Veränderungen, welchen später ausgezeichnete Forscher so reiche Arbeit gewidmet haben. Zunächst ist Quincke's Beobachtung zu erwähnen, die zwar erst 1876 erschien, deren Sectionsprotokoll (Fall 6) aber schon vom Februar 1875 stammt, und in welchem er eine sehr dünne, blasse, an Drüsen sehr

verarmte Magenschleimhaut beschreibt. Diese atrophischen Veränderungen sprach Quincke schon damals als den Ausgangspunkt der progressiven perniciösen Anaemie in diesem Falle an. Eine grosse Zahl von einzelnen Beobachtungen folgten und ergänzten Quincke's Berichte, vor allem auch durch gleichsinnige Beobachtungen im Bereich des Darmes; in neuerer Zeit haben namentlich Ewald, Martius, Koch in umfassender Weise diese Verhältnisse studiert und beschrieben.

In den allerschwersten Fällen findet sich die Schleimhaut fast ganz faltenlos glatt, in ihrer Dicke ganz erheblich reduciert. Sie betrug in einem Falle von Martius durchschnittlich kaum 1 *mm*. Ebenso kann an der Submucosa und an der Muscularis schon makroskopisch die starke Verdünnung erkannt werden. Ganz entsprechende Verhältnisse kann der Darm in allen seinen Abschnitten vom Duodenum bis zum Kolon zeigen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in gleicher Weise an der Schleimhaut des Magens und des Darmes eine starke Wucherung des interglandulären Gewebes, das in früheren Stadien der Entartung durch grossen Reichtum an Rundzellen sich auszeichnet, in den späteren und Endstadien aber sehr zellenarm und faserig ist. Je weiter die Wucherung dieses Gewebes vorgeschritten ist, umsomehr ist der drüsige Anteil der Schleimhaut verdrängt; und wenn in mittelschweren Graden der Veränderung, besonders in den tieferen Schichten der Mucosa noch ziemlich zahlreich vereinzelte Drüsen und Drüsenreste sich fanden, so führt der Process in den schwersten zu einem völligen Schwund des glandulären Anteiles. Nur kleine, in das Bindegewebe eingebettete Hohlräume, welche einen feinkörnigen Detritus enthalten und wohl den ehemaligen Drüsenausführungsgängen entsprechen, geben noch eine Andeutung von der ehemaligen Structur des Gewebes (Martius).

Indem hier von der Darstellung weiterer Einzelheiten abgesehen werden muss, sollen nur noch zwei interessante Befunde hervorgehoben werden, welche nur in der atrophischen Magenschleimhaut, nicht in der des Darmes, beobachtet worden sind. Lubarsch fand in allen von ihm untersuchten Fällen im interstitiellen Gewebe zahlreiche eosinophile Zellen, eine Beobachtung, welche an die von Hammerschlag bei seinen Untersuchungen über Magenkrebs erinnert. Lubarsch und Koch fanden ferner in das interglanduläre Gewebe eingebettet rundliche, zuweilen auch zackige Körper von der Grösse eines eosinophilen Granulum bis zu der doppelten Grösse einer Epithelzelle. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass die grösseren unter ihnen nicht homogen, sondern aus vielen kleinen Elementen zusammengesetzt sind. Sie färben sich bei Biondi'scher Färbung mit Säurefuchsin. Koch sieht in ihnen zusammengesinterte rote Blutkörperchen, Lubarsch dagegen zu kleineren und grösseren Klümpchen zusammengeflossene acidophile Gra-

nula. Beide Autoren stimmen darin überein, diese Gebilde wegen ihres regelmässigen Vorkommens als pathognomonisch für die Atrophie der Magenschleimhaut zu bezeichnen. Die von Sasaki beschriebenen „hyalinen Körperchen“ sind wohl mit diesen Elementen identisch.

Aber nicht nur die eigentliche Mucosa, sondern auch die anderen Schichten und Bestandteile der Magen- und Darmwandungen können von den degenerativen Vorgängen betroffen werden. Wohl zuerst hat Jürgens auf eine fortschreitende Entartung der motorischen Nervenelemente des Darmes und der gesamten Musculatur aufmerksam gemacht; denselben Befund erhob Sasaki, und Blaschko beschrieb eine extreme Degeneration sowohl des Auerbach'schen als des Meissner'schen Plexus. Schon makroskopisch lässt sich eine erhebliche Verkleinerung des Dickendurchmessers der Muscularis des Darmes in solchen Fällen erkennen. Diese Befunde haben natürlich den Anstoss zu der Theorie gegeben, dass für gewisse Fälle der progressiven perniciösen Anaemie die erste Ursache in der Zerstörung der nervösen Darmelemente liege; diese führe notwendig zu bedeutenden Functionsstörungen des Darmes, aus welchen die schwere Anaemie sich nach den bekannten Gesichtspunkten ableiten lasse. Gegen die primäre Natur der Nervendegeneration scheint aber die von Sasaki in einem seiner Fälle gemachte Beobachtung zu sprechen, dass bei einer mehr inselartigen Affection des Darmes auch die Veränderungen des Nervenapparates nicht über die Stelle der allgemeinen localen Veränderungen hinausging.

Diese Degeneration der Magendarmwandungen, für welche Jürgens den Namen „Atrophia gastrointestinalis progressiva“ vorgeschlagen hat, und für deren Endstadien der von Ewald gewählte Ausdruck „Anadenia“ bezeichnend ist, bedeutet aber keineswegs einen für die progressive perniciöse Anaemie specifischen Vorgang, denn zahlreiche Fälle sind ganz frei von diesen Veränderungen. Ein wie grosser Procentsatz aller Fälle die Magendarmveränderungen aufweist, darüber liegen ausreichende Beobachtungen nicht vor; anscheinend finden sie sich aber in der überwiegenden Mehrzahl.

Andererseits sind hochgradige Atrophie des Magens und Darmes mehrfach auch in Krankheitszuständen beschrieben worden, welche von der progressiven perniciösen Anaemie durchaus zu trennen sind. Z. B. beschreiben Fenwick in zahlreichen Fällen von Mammacarcinom, Kussmaul und Maier in einem Falle von chronischem Saturnismus, hochgradige Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut, und für eine Reihe anderer Krankheitszustände haben zuverlässige Autoren dieselben Veränderungen angegeben.

Wenn durch diese Zusammenstellung die Anschauung von der Specifität des Magendarmprocesses für die progressive perniciöse Anaemie

sehr gefährdet erscheint, so bliebe für die Annahme noch Raum, dass die tiefgreifende Zerstörung des Darmtractus und die unabweislich daraus folgenden Ernährungsstörungen die Ursache der progressiven perniciösen Anaemie, wenigstens für eine besondere Gruppe von Fällen bildet. Fast alle Autoren, welche die Atrophie beobachteten, sahen in ihr die Ursache für die bei Lebzeiten vorhandene Anaemie; so Fenwick, Kussmaul und Maier u. a., für die ausgesprochen secundäre Anämie, Quincke, Martius u. a. für die essentielle Anaemie.

An anderer Stelle dieses Buches ist darauf hingewiesen, welche Schwierigkeiten der Erklärung anaemischer Zustände aus Störungen der Ernährung sich noch entgegenstellen. Da nachgewiesen worden ist, dass die quantitative Unterernährung jedenfalls nicht und die qualitative Unterernährung nur unter sehr bestimmten Bedingungen zur Anaemie führen, wurden toxische, durch die Verdauungs- und Resorptionsstörungen ausgelöste Processe innerhalb des Darmtractus für die Entstehung der Anaemie verantwortlich gemacht. Man stellte sich also die Genese so vor: der primäre Vorgang ist die Atrophie der Magendarmschleimhaut; hieraus resultieren schwere Störungen der Resorption etc., und diese haben die schwere Anaemie zur Folge. (Martius legt übrigens nur der Atrophie des Darmes, nicht der des Magens entscheidende Bedeutung bei.)

Diese glatte Rechnung stimmt aber nicht mit den sehr eingehenden Untersuchungen Koch's aus dem Berliner pathologischen Institut. In den von diesem Autor untersuchten 5 Fällen von progressiver perniciöser Anaemie hatte die Krankheit selbst, nicht eine Complication, den Exitus herbeigeführt; wären die Beziehungen zwischen Anaemie und Darmatrophie so wie oben entwickelt, so hätte auch in allen Fällen eine Magendarmatrophie höchsten Grades sich finden müssen. Koch weist aber ausdrücklich darauf hin, dass in drei von seinen Fällen die Schleimhaut des Darmes nur in ganz geringem Masse von der Atrophie ergriffen war. Damit erscheint die Lehre von der primären Natur der Intestinalerkrankung und der secundären Natur der schweren Anaemie erschüttert. — Auch eine interessante klinische Beobachtung bildet einen schwerwiegenden Einwand gegen diese Anschauung. Schauman untersuchte 16 Personen, welche vor längerer Zeit, zum Teile schon einige Jahre vorher von einer Bothriocephalus-Anaemie geheilt worden waren und sich in bestem Gesundheitszustande befanden; bei 10 unter ihnen fand er, dass der Magensaft keine freie Salzsäure enthielt. Wäre die Magenerkrankung die Ursache der schweren Anaemie, so hätten doch zunächst die Symptome der ersteren schwinden müssen, ehe die letztere weichen konnte.

Nach dem bis heute vorliegenden Materiale ist die Fragestellung nur noch die, ob die progressive perniciöse Anaemie der Boden ist, auf

welchem die Magendarmatrophie erwächst, oder ob die Anaemie und die Intestinalerkrankungen einander coordiniert sind, beide die Folgen ein und derselben uns noch unbekannten Ursache. In dieser Richtung könnte vielleicht gerade die Form der progressiven perniciösen Anaemie mit bekannter Ursache aufklärend wirken. Schauman in seiner Monographie über die Bothriocephalus-Anaemie berichtet leider nur über makroskopische Untersuchungen des Darmes, wonach allerdings einige Male die Darmwand erheblich dünner war als normal; dagegen fand Eckert in einem Falle von Bandwurmanaemie sowohl die Magen- als die Darmschleimhaut atrophisch. Jedenfalls sind bisher nur in einem geringen Teile der zur Obduction gelangten Fälle von Bothriocephalus-Anaemie schwere Magendarmveränderungen gefunden worden, in der Mehrzahl der Fälle zeigte sich trotz der schweren Blutarmut der Darmcanal frei von gröberen Veränderungen. Stellen wir diesen Erfahrungen die Beobachtungen gegenüber, dass, wie schon oben hervorgehoben, ganz ähnliche Darmläsionen bei anderen Erkrankungen ohne schwere Anaemie gefunden wurden, so bleibt nur noch für die Annahme einer coordinierten Stellung beider Symptome, der Anaemie und der Atrophie, Raum.

Diese Erörterungen erinnern an die über das Verhältnis der Rückenmarksveränderungen zu der progressiven perniciösen Anaemie (s. S. 138), und man kann für die Anaemie, die Darmatrophie und die spinale Degeneration dieselbe Ursache annehmen. Nach welchen Gesetzen ein und dieselbe Schädlichkeit bald die eine, bald die andere Läsion, bald alle gemeinschaftlich hervorruft, darüber wissen wir vorläufig nichts.

Zum Schlusse dieser Auseinandersetzungen möchte ich noch darauf hinweisen, dass die anatomischen Veränderungen im Bereiche des Darmes den bei Lebzeiten beobachteten Verdauungsstörungen in manchen Fällen nicht parallel sind. So berichtet Quincke, dass für intensive Krankheitssymptome von Seiten der Verdauungsorgane keine aequivalenten anatomischen Veränderungen zu finden waren, und umgekehrt zeigten Fälle von Eisenlohr und Martius bei Lebzeiten fast gar keine Störungen der Verdauung und ziemlich guten Ernährungszustand, während die Section die schwerste Atrophie der Darmwandung aufdeckte. — —

Nothnagel beobachtete in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie eine starke Reduction der Schleimhaut und Schwund der Magendrüsen, welche mit einer enormen Verdickung der Magenwandung durch Bindegewebswucherung verbunden war. Die starren Wandungen, die unter dem Messer knirschten, umschlossen ein Lumen, welches nur etwa dem einer grossen Birne entsprach. —

Schon in dem Abschnitte über die Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie habe ich ferner einige Fälle von progressiver perni-

ciöser Anaemie erwähnt, in denen bei der Obduction frühe Stadien eines Carcinoms sich fanden. Über die Deutung dieser Befunde s. S. 105.

In einer ziemlich grossen Zahl von Fällen, welche sonst nichts besonders Charakteristisches, namentlich auch keinen Milztumor darboten, fanden sich die Mesenterialdrüsen geschwollen (Eichhorst, Quincke u. v. a.). Nach des erstgenannten Autors mikroskopischen Untersuchungen erwiesen sich die Schwellungen als eine reine Hyperplasie; nur in einem Falle waren die geschwollenen Drüsen im Centrum käsig entartet. Welche Beziehungen diese Lymphdrüsenschwellungen zu dem Krankheitsprocesse haben, ob sie lediglich mit localen Störungen im Darmtractus im Zusammenhange stehen oder mit der gestörten, beziehungsweise abnormen Function des Knochenmarkes, ist nicht zu entscheiden. In dem Blutbefunde ist für eine erhöhte Thätigkeit der Lymphdrüsen bezüglich der Production von Lymphzellen kein Anhaltspunkt gegeben.

Die anatomischen Erscheinungen von Seiten der **Leber** sind sehr wechselnde; in einem Teile der Fälle sticht dieses Organ gerade durch seine fast normale rotbraune Färbung vor allen anderen hervor. Die zuweilen vorkommende Vergrösserung haben Gilbert und Garnier in drei Fällen von progressiver perniciöser Anaemie mikroskopisch analysieren können und als wahre Hypertrophie des Organs erkannt. Sehr häufig aber ist die Leber blass, auch etwas verkleinert, lehmfarben. Schon Ponfick hat auf die Teilnahme der Leber an den allgemeinen Verfettungsvorgängen hingewiesen, welche, schon makroskopisch erkennbar, unter dem Mikroskop als in den Secretionszellen und auch an den Gefässzellen etabliert sich erweisen. Amyloid der Leberzellen hat Krebs in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie beschrieben. — Über den Eisengehalt der Leber s. S. 141 bei der allgemeinen Darstellung der Siderosis.

Die **Milz** wird in Bestätigung der klinischen Untersuchungen entweder normal gross oder kleiner als normal gefunden; in selteneren Fällen wird eine geringe, derbe Vergrösserung constatiert; erhebliche Vergrösserungen bis zum Doppelten des Normalen haben Wilks und Rosenstein, letzterer in einem nach Typhus abdominalis entstandenen Falle, berichtet. Es folgt daraus, dass sehr erhebliche Milztumoren, wie sie zuweilen als Befunde bei der progressiven perniciösen Anaemie erwähnt werden, entweder nur ein zufälliges Zusammentreffen bilden oder aber zu einer anderen Auffassung des Krankheitsfalles Veranlassung geben. — Dass dieses Organ an der Siderosis erheblichen Anteil hat, ist

oben erwähnt. — Im übrigen weist die mikroskopische Untersuchung einer vergrösserten Milz eine einfache Hyperplasie nach.

Die Veränderungen der centralen und peripherischen Teile des **Nervensystems** sind nach den mitgeteilten klinischen Befunden von hervorragendem Interesse. Die makroskopischen Untersuchungen haben schon den ersten Beobachtern ein Material geliefert, zu dem die späteren nur wenig hinzufügen konnten; diesen blieb es vorbehalten, durch das mikroskopische Studium der Veränderung eine Reihe wertvoller Ergebnisse zu erzielen.[1]

Zunächst fällt der hervorragende Anteil auf, welchen das Gehirn und die Hirnhäute an der allgemeinen haemorrhagischen Diathese hat. Die Dura mater zeigt, wie schon Sectionsberichte von Biermer, H. Müller, Eichhorst u. a. lehren, besonders auf der der Arachnoidea zugewandten Fläche sehr reichliche Blutextravasate grösseren oder geringeren Umfanges. Diese Extravasate organisieren sich und bilden sehr feine, durchsichtige Membranen, welche nach H. Müller aus einem zarten Netz von Faserstoff bestehen und mit den Resten der Haemorrhagieen durchsetzt sind. Ihre Ausdehnung ist eine sehr verschiedene, unter Umständen können sie die ganze Gehirnconvexität überziehen. Zu eben solchen Extravasaten und Membranbildungen kommt es auf der Aussenseite der Pia.

Die anatomische Untersuchung des Gehirns ergab in der überwiegenden Mehrzahl der in der Litteratur beschriebenen Fälle ausser der Anaemie keine Abnormität. Biermer, H. Müller, Schüle haben zum Teile in Fällen, welche bei Lebzeiten keine ausgesprochenen cerebralen Symptome dargeboten hatten, an vielen Präparaten kleine Blutextravasate gefunden. Birulja hat zuerst über mikroskopische Untersuchungen des Gehirns aus einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie berichtet. Er fand ebenfalls zahlreiche, überallhin verstreute Blutextravasate, ausserdem zahlreiche Rundzellen in der Umgebung der Haemorrhagieen und in den Präparaten aus der Hirnrinde, auch in den pericellulären Räumen der Nervenzellen. Diese selbst erschienen sowohl in der Hirnrinde als auch im verlängerten Mark und Kleinhirn verändert; die Veränderungen bestanden in Pigmentanhäufung, Vacuolisation, Schwellung und Abnahme der Tinctionsfähigkeit durch Carmin.

Dies sind die spärlichen in der Litteratur über anatomische Veränderungen im Gehirn niedergelegten Befunde; doch ist zu bemerken, dass in vielen Fällen eine Untersuchung des Gehirns bisher nicht vorgenommen wurde, dass ferner bisher auch nicht in dem Umfange wie am Rückenmark die verfeinerten Methoden nach Marchi und Nissl Anwendung gefunden haben. Man darf hoffen, dass die noch vorhandenen Lücken auf diesem Wege bald ausgefüllt werden werden.

Die anatomischen Veränderungen im Rückenmark bei der perniciösen Anaemie sind sehr vielgestaltig; im allgemeinen zeigen sich Degenerationen mit Vorliebe in den oberen Markabschnitten, besonders im Hals- oder Brustmark; seltener ist das Lendenmark ergriffen. Andererseits finden sich die Läsionen auch durch die ganze Länge des Markes hindurch.

Zunächst kommen auch im Verlaufe der Medulla spinalis, ebenso wie im Gehirn Haemorrhagieen vor, die wohl der allgemeinen Neigung der perniciösen Anaemie zu Blutungen entsprechen. Eisenlohr fand zahlreiche capilläre Blutungen in der grauen Substanz des Rückenmarkes; Teichmüller sah in einem Falle sowohl in der weissen als in der grauen Substanz des Brustmarkes kleinere und grössere Haemorrhagieen mit consecutiver Wucherung der Glia. Immerhin sind die Fälle von Rückenmarkshaemorrhagieen unter den beschriebenen eine grosse Seltenheit; es ist auch zu betonen, dass sie sich völlig unabhängig von anderen Degenerationen finden, so dass sie keineswegs, wie z. B. Teichmüller wollte, als Ausgangspunkt für die viel häufiger beobachteten degenerativen Processe angesehen werden dürfen.

Auch anatomische Veränderungen in der grauen Substanz spielen eine verhältnismässig geringe Rolle. Dieselben können selbst bei sehr ausgedehnten Zerstörungen in der weissen gänzlich fehlen oder sehr gering sein. Rothmann sah einen fast völligen Schwund der markhaltigen Fasern in den Vorderhörnern; die Clarke'schen Säulen, die Ganglienzellen der Vorderhörner fand er dabei intact. In Fällen von Boedeker und Juliusburger, Brasch zeigten sich die Veränderungen der Nissl-schen Zellkörperchen, eine geringe Schwellung des Kernkörperchens und eine auffällig starke Pigmentierung.

Die wichtigsten, weil häufigsten und ausgedehntesten Veränderungen betreffen die weisse Substanz des Markes. Den Ausgangspunkt für alle hier etablierten Degenerationen bilden kleinste Herde, die, zumeist in der Umgebung von Gefässen gelegen, eine eng begrenzte Entartung der Nervenfasern zeigen, oft auch schon die secundäre Wucherung des Nervenbindegewebes darbieten. Diese kleinen Herde pflegen zu grösseren Plaques zusammenzufliessen. Weitere Zerstörungen kommen dann dadurch zu stande, dass die von den Herden betroffenen Nervenbahnen in der gegebenen Richtung secundär degenerieren. Dadurch, dass die langen Bahnen im Rückenmarke zusammen liegen, entstehen bei erheblichen Graden der Degeneration Bilder, welche combinierten Strangerkrankungen gleichen. Die Genese der Veränderungen aus Herden bewirkt aber, dass die Veränderungen sich in keinem Falle streng an die Strangsysteme halten. Man findet diese scheinbar strangförmigen Entartungen in überwiegendem Masse in den Hintersträngen, welche wohl in keinem Falle der Rückenmarkserkrankung gänzlich unversehrt sind; dagegen

ist die Herdbildung im Bereiche anderer Stränge eine sehr wechselnde, und die Betheiligung der Seiten- und Vorderstränge ist eine in den weitesten Grenzen schwankende.

Schliesslich sind noch die an den Gefässen der weissen und grauen Substanz beobachteten Veränderungen (Minnich, Nonne u. a.), die möglicherweise für die Genese der Herdaffection von Bedeutung sind, zu erwähnen. Die genannten Forscher fanden teils die Lumina der Gefässe erweitert, teils die Wandungen verdickt, beziehungsweise hyalin entartet. Die Verdickung der Wandungen fanden Jacob und Moxter so stark, dass das Lumen der Gefässe dadurch zum Verschwinden gebracht war.

Die peripherischen Nerven werden von den meisten Untersuchern als völlig intact geschildert. v. Noorden berichtet jedoch über mikroskopische Untersuchungen der beiden Nervi crurales, tibiales und peronei eines Falles von perniciöser Anaemie, bei dem ausgedehnte Rückenmarksveränderungen gefunden wurden. Die Nervi peronei waren normal; die beiden anderen Nervenpaare zeigten jedoch etwa zwei bis drei Fünftel der einzelnen Nervenbündel degeneriert: die Markscheiden waren aufgequollen und zerfielen in unregelmässige Schollen. Der Axencylinder lag unversehrt zwischen den zerfallenen Markmassen. Die Kerne der Markscheiden waren kaum vermehrt, Gefässe und Bindegewebe ohne deutliche Veränderungen. (Sichere klinische Erscheinungen einer peripherischen Erkrankung waren in diesem Falle nicht beobachtet worden.)

Bezüglich der bei der Leiche gefundenen Veränderungen des **Auges** ist zu dem im klinischen Teile Gesagten nichts Wesentliches hinzuzufügen. Die Section bestätigt vollständig den Augenspiegelbefund. Die mikroskopische Untersuchung der Retinaveränderungen hat zu divergierenden Anschauungen geführt; Horner fasste die im Centrum der kleinen Extravasate allmählich entstehenden weissen Verfärbungen als Zeichen der Resorption auf; Manz gab an, dass dieselben durch eine Ansammlung von Rundzellen bedingt seien; Uhthoff sieht in ihnen den Ausdruck einer wahren Retinitis. — Eichhorst wies nach, dass die Blutaustritte in der Netzhaut zum Teile durch Vermittlung aneurysmatischer Erweiterungen und nachfolgender Ruptur der Gefässwände zu stande kommen, dass aber auch zweifellos ein Teil der Haemorrhagieen lediglich durch Diapedesis zu erklären ist. — E. Fraenkel fand in einem Falle eine hochgradige fettige Entartung sämtlicher Augenmuskeln; in und zwischen den Primitivbündeln derselben liess sich auch reichliche Anhäufung von Pigment nachweisen.

Pathologisch-anatomische Befunde des Gehörorgans beziehen sich ebenfalls auf Haemorrhagieen. Habermann fand solche im rechten

Ohre eines an progressiver perniciöser Anaemie Verstorbenen; die Extravasate waren in die Schnecke, den Vorhof, die Bogengänge und auch zwischen die Nervenfasern und Ganglienzellen der einzelnen Bezirke eingedrungen. Die Gefässe im Bereiche der Blutungen zeigten keine Ausbuchtungen, wie solche bei der Erkrankung der Netzhaut gefunden werden, also erfolgt hier der Blutaustritt wohl nur per diapedesin.

In der Litteratur sind einige Fälle progressiver perniciöser Anaemie beschrieben, bei denen Veränderungen des **Skeletts** gefunden worden sind. Am bekanntesten ist ein häufig citierter Fall von Fede. Er betraf eine schwere Anaemie, als deren Ursache multiple Tumoren der Köpfe der dritten bis neunten Rippe, mit Veränderungen des Knochenmarkes, sich fanden. Da eine eingehende Blutanalyse nicht vorliegt, lässt sich gar nicht mehr beurteilen, ob dieser Fall nach unseren heutigen Ansprüchen der progressiven perniciösen Anaemie zugerechnet werden dürfte.

E. Grawitz erwähnt in einem neueren Aufsatze einen Fall von schwerer Anaemie nach Syphilis, den er als ein Frühstadium von progressiver perniciöser Anaemie aufzufassen geneigt ist, und in welchem er durch Röntgenstrahlen Verdickungen beider Tibiae und Femora nachwies. Die Berechtigung, diesen Fall der progressiven perniciösen Anaemie zuzurechnen, erscheint mir aber auf Grund der mitgeteilten Blutbefunde keineswegs gegeben.

Eine eingehende Besprechung darf in der pathologischen Anatomie der progressiven perniciösen Anaemie **das Knochenmark** beanspruchen, dessen Bedeutung als blutbildendes Organ schon in Theil I gewürdigt worden ist.

Der erste Autor — von einigen unvollständigen Angaben mehrerer Vorgänger abgesehen — welcher mit aller Schärfe Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anaemie beschrieb und als ein höchst bedeutungsvolles Zeichen dieser Krankheit erkannte, war Cohnheim. In seiner berühmten Arbeit aus dem Jahre 1876 erwähnt er einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie, bei dessen Section sich das Fettmark der grossen Röhrenknochen durch eine Himbeergelée ähnliche Masse ersetzt fand. Die nähere Untersuchung derselben ergab, dass sie dem normalen Mark spongiöser Knochen entsprach. Durch die mikroskopische Untersuchung stellte Cohnheim fest, dass dieses Mark fast völlig frei war von Fettzellen, und dass es ungefähr zu gleichen Teilen, erstens aus farblosen Zellen sehr verschiedener Grösse, zweitens aus haemoglobinhaltigen Zellen bestand. Von den letzteren hatte ein Teil genau das Aussehen der normalen roten Blutkörperchen, andere wichen

von diesen ab durch ungemeine Ausdehnung ihres Durchmessers, und eine grosse Zahl, besonders der grossen Erythrocyten, war kernhaltig.

Diese Entdeckung Cohnheim's regte zahlreiche Arbeiten über dasselbe Thema an (s. Litteratur bei Geelmuyden), welche Cohnheim's Befunde bestätigten, wenn auch über die Deutung derselben sehr bald lebhafte Meinungsverschiedenheiten sich geltend machten. Ob man mit Cohnheim die Veränderungen des Knochenmarkes als den primären Vorgang ansehen sollte, dessen Folge die Anaemie sei, oder ob man nach E. Neumann's Deutung die Knochenmarkveränderung für einen Compensationsversuch des Organismus gegenüber der Anaemie anzusehen habe, bildete im wesentlichen den Streitpunkt der weiteren Erörterungen.

Der Wert der Cohnheim'schen Beobachtung schien dadurch einigermassen beeinträchtigt zu werden, dass eine Umwandlung gelben Fettmarkes in rotes lymphoides Mark von E. Neumann schon 1869 „in chronischen Krankheiten, welche zu allgemeinem Marasmus führen", beschrieben worden war; dass ferner von zuverlässigen Autoren (Laache, Quincke) über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie berichtet wurde, in welchen diese Umwandlung nicht geschehen war. Damit erschien die Lehre von der essentiellen Bedeutung dieser Veränderungen für die progressive perniciöse Anaemie erschüttert.

Geelmuyden zeigte nun, dass zwar nicht die Umwandlung von Fettmark in lymphoides Mark einen für die progressive perniciöse Anaemie charakteristischen Process darstelle, dass aber der mikroskopische Befund in dem umgewandelten Knochenmark bei der progressiven perniciösen Anaemie sich wesentlich von dem neugebildeten lymphoiden Mark anderer anaemischer oder kachectischer oder fieberhafter Zustände unterscheidet. Das lymphoide Mark der Röhrenknochen in der letzteren Reihe von Zuständen gleicht auch mikroskopisch genau dem physiologischen lymphoiden Mark der Wirbel, des Sternums und der Rippen und besteht aus genau denselben Zellelementen wie dieses: es enthält, von einigen hier nicht in Betracht kommenden Elementen abgesehen, regelmässig kernhaltige rote Blutkörperchen, die sich von den kleinen farblosen Zellen des Markes nur durch den Haemoglobingehalt ihres Protoplasmas unterscheiden; ihre Grösse entspricht der eines normalen roten Blutkörperchens im circulierenden Blute. Wenn sich also in diesen Krankheitszuständen die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark constatieren lässt, so haben wir es mit einer einfachen Steigerung der physiologischen Function des Knochenmarkes zu thun, einem Vorgange, der als ein Reactions- und Regenerationsprocess am einfachsten zu deuten ist.

Hiervon unterscheidet sich das lymphoide Mark der grossen Röhrenknochen bei der progressiven perniciösen Anaemie; während es nämlich zwar bezüglich der übrigen Elemente mit dem physiologischen roten Mark ganz übereinstimmt, zeigen die kernhaltigen roten Blutkörperchen ein davon sehr abweichendes Verhalten. Sie sind erstens von einer abnormen Grösse, welche die der normalen roten Blutkörperchen um das Dreifache ihres Durchmessers übertreffen kann; zweitens geben sie durch ihr auffallend dunkles Aussehen einen besonders hohen Haemoglobingehalt zu erkennen, und drittens neigen sie dazu, statt der rundlichen Form eine ovale anzunehmen. Es zeichnet sich also das an Stelle des Fettmarkes getretene lymphoide Mark der progressiven perniciösen Anaemie durch seinen Gehalt an Megaloblasten aus, d. h. an Zellen, welche dem erwachsenen Organismus fremdartig sind. Selbst wenn also diese Metamorphose des Markes ebenfalls als ein Regenerationsprocess aufgefasst wird, so steht er hinter dem der einfachen Anaemie sehr an Wert zurück.

Hierzu kommen noch einige nicht ausschliesslich der progressiven perniciösen Anaemie angehörige, aber im Vergleiche zur Norm bei ihr besonders stark ausgeprägte Veränderungen, welche eine Steigerung der physiologischen Functionen darstellen: das häufige Vorkommen grosser sogenannter Riesenzellen, welche mehrere, acht, zehn, ja zuweilen noch mehr rote Blutkörperchen in sich eingeschlossen halten, und ferner das vermehrte Auftreten von Pigment in und zwischen den Zellen des Markes; beides Erscheinungen, welche auf eine vermehrte Zerstörung der roten Elemente hinweisen.

Diese Angaben über das Wesentliche der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anaemie bedürfen noch einiger Ergänzungen.

Was zunächst die Ausdehnung der Knochenmarkveränderung im einzelnen Falle betrifft, so liegt dieselbe innerhalb sehr weiter Grenzen. An dem einen Ende der Reihe stehen Fälle, die gewiss zu den Seltenheiten gehören, wie ein von Rindfleisch beschriebener. Hier zeigte sich das gesamte Mark der Röhrenknochen in lymphoides umgewandelt, und die mikroskopische Untersuchung lehrte, dass es sich ausschliesslich aus Megaloblasten zusammensetzte. Einem derartigen Grade der Umwandlungen schliessen sich solche Fälle an, wo zwar das gesamte Fettmark in rotes verwandelt ist, wo aber neben Megaloblasten und Gigantoblasten auch zahlreiche Zellen von normoblastischem Typus sich finden. In der Reihe folgen dann Knochenmarkbefunde mit einem nur teilweisen Ersatz des Fettmarkes durch rotes Mark, wobei auch der relative Gehalt des megaloblastischen Anteiles immer mehr zurückgeht, bis derselbe nur in einigen kleinen Bezirken des gesamten Markes zu finden ist. Die Scala

schliesst ab mit denjenigen Fällen, in denen trotz schwerer Anaemia universalis jede Metamorphose des Fettmarkes ausgeblieben ist (Ehrlich, Geelmuyden, C. S. Engel).

Wenn wir an die Deutung dieser Verhältnisse herangehen, so werden wir mit E. Neumann, wie dies seit der schlagenden Beweisführung dieses Autors allgemein anerkannt ist, die lymphoide Umwandlung des Fettmarkes in anaemischen Zuständen nicht als den primären Krankheitsprocess auffassen, welcher gewissermassen das Wesen der Anaemie darstellt, sondern wir sehen in diesem Vorgange einen Versuch des Organismus, die durch den anaemisierenden Einfluss irgend einer Ursache entstandenen Verluste wieder wettzumachen.

Ebenso wie man vielfach in den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der anaemischen Zustände nur graduelle Unterschiede anerkennen wollte, so wurden auch diese Knochenmarkveränderungen als gradweise verschieden sich gestaltende Reaction auf dieselbe Art von Reizen angesehen (Muir), und man stellte gemeinhin folgende Stufenleiter auf: 1. Alle anaemisierenden Einflüsse regen das normale Knochenmark zu Anstrengungen an, dem vermehrten Blutverbrauch durch erhöhte Blutbildung zu begegnen; dies geschieht durch die Übernahme haematopoietischer Functionen seitens mehr oder weniger grosser, sonst inactiver Knochenmarkprovinzen. 2. Wirkt der anaemisierende Einfluss übermässig lange ein, oder ist die Wirkung eine zu intensive oder trifft sie ein Knochenmark, welches durch eine relative Insufficienz zu dieser physiologischen Reaction nicht fähig ist, so kommt es zu der Bildung megaloblastischen Markes; diese führt zwar auch zu einer Regeneration des Blutes, aber in einer unzweckmässigen und der physiologischen Haematopoiese des Erwachsenen fremden Art. 3. Die Reactionsfähigkeit des Knochenmarkes ist eine äusserst geringe, es besteht ein „Torpor“ dieses Organes, aus welchem selbst eine hochgradige Anaemie das Mark nicht aufzurütteln vermag, so dass nicht einmal die unzweckmässige Art der megaloblastischen Blutbildung zu stande kommt, geschweige denn die gesundhafte Reaction durch Zuwachs an normalem Mark.

Diese graduelle Trennung vermag aber einer eingehenden Prüfung nicht Stich zu halten, sondern die Verschiedenheit der Reaction, zunächst bezüglich der Normo- und der Megaloblasten, beruht nicht auf der verschiedenen Intensität des anaemisierenden Factors, sondern zweifellos auf qualitativen Unterschieden derselben. Der Beweis dafür ist das Auftreten von Makrocyten und Megalocyten im Blute „leichter“ Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, beziehungsweise der frühen Stadien, welches ohne eine megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes gar nicht denkbar ist. Es giebt also Reize mässiger Intensität, aber von besonderer Be-

schaffenheit, welche zu dieser eigenartigen Metaplasie des Knochenmarkes führen.

Dass ferner nicht ein praeformierter abnormer Zustand des Markes für das Eintreten megaloblastischer statt normoblastischer Reaction verantwortlich gemacht werden kann, geht meines Erachtens mit Sicherheit daraus hervor, dass das Gift des Bothriocephalus verhältnismässig so häufig im Stande ist, die charakteristischen anatomischen Veränderungen im Marke zu erzeugen. Es wäre doch gezwungen anzunehmen, dass in allen diesen Fällen eine progressive perniciöse Anaemie statt einer einfachen Anaemie nur deshalb zu stande kommt, weil das Knochenmark der betroffenen Individuen schon vor der Einwirkung des Wurmgiftes eine abnorme Veranlagung besessen habe.

Einige Schwierigkeiten bereiten uns in dieser Hinsicht die dritte Art von Fällen schwerer Anaemie, in denen, wie zuerst Ehrlich schon in vivo diagnosticiert hatte, jede Reaction und Umwandlung des Knochenmarkes ausbleibt. Ob ausschliesslich eine Schwäche dieses Organes die Schuld daran trägt, oder ob auch hier besondere Eigenheiten des krankmachenden Reizes anzunehmen sind, vermöge welcher er in erhöhtem Masse das Blut zerstört, eine Regeneration aber nicht anregt, können wir heute nicht entscheiden. Einen Beitrag zu dieser Frage liefern Bettmann's Untersuchungen über den Einfluss des Arseniks auf das Knochenmark des Kaninchens. Durch Einführung kleinerer Mengen des Giftes konnte Bettmann regelmässig eine Umwandlung von Fettmark in rotes hervorrufen, welche der oben geschilderten der einfachen Anaemie in hohem Masse gleicht; bei der Verwendung grösserer Giftdosen erfolgte die Lymphoidisierung langsamer oder blieb aus. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein zu intensiver Reiz die Compensationsbestrebungen des Knochenmarkes, welche durch geringere Reize angeregt werden, zu lähmen im stande ist. — Ein einziger klinisch und anatomisch gut beobachteter Fall von Bothriocephalus-Anaemie, bei dem diese „Knochenmarkaplasie" (Ehrlich) nachgewiesen wird, würde zur Aufklärung dieses strittigen Punktes genügen. — Man könnte übrigens fragen, ob diese immerhin seltenen Fälle, welche zwar klinisch dem Biermer'schen Bilde entsprechen, denen aber die von Ehrlich geforderten Kennzeichen und die anatomischen Veränderungen des Markes fehlen, der progressiven perniciösen Anaemie zuzurechnen oder als schwerer Grad einer einfachen Anaemie zu bezeichnen seien. Will man streng logisch verfahren, so muss man aus diesen Fällen eine ganz besondere Gruppe der Anaemie bilden und neben der normoblastischen und megaloblastischen Anaemie eine „aplastische" aufstellen; aber aus praktischen Gründen halte ich es für zweckmässig, diese immerhin seltenen Fälle der einfachen chronischen Anaemie zuzuweisen, weil

sie durch ihren Blutbefund dieser am nächsten stehen. Wer das Blut sorgfältig morphologisch analysiert, wird nach Ehrlich's Vorgang ihre Sonderstellung stets erkennen und auch die wichtigen Schlüsse für die Prognose daraus zu ziehen befähigt sein.

Bezüglich der Verteilung der lymphoiden Umwandlung des Knochenmarkes auf die einzelnen Röhrenknochen ist zu bemerken, dass man gar nicht selten in dem einen Röhrenknochen normales Fettmark findet, in dem anderen das gesamte Mark zu rotem umgewandelt. Am häufigsten scheint nach den Sectionsberichten die Umwandlung den Inhalt der Tibia zu betreffen.

e) Verlauf und Dauer. Ausgang und Prognose.

Da die progressive perniciöse Anaemie die besondere Aufmerksamkeit des Arztes in der Regel erst auf sich zieht, wenn die Krankheitssymptome schon in hohem Grade ausgebildet sind, so müssen wir uns zur Ermittelung der ersten Anfänge auf den unsicheren Boden der Anamnese begeben. Weder in den Fällen von bekannter Ätiologie, noch in den Fällen, wo mit grosser Wahrscheinlichkeit eine einfache Anaemie als Vorläufer angenommen werden kann, noch vollends in den kryptogenetischen Fällen lässt sich daher mit einer wünschenswerten Sicherheit der Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes im einzelnen Falle bestimmen. Nur die Erkrankungen, welche an Gravidität und Partus sich angeschlossen haben, gewähren uns etwas bestimmtere Anhaltspunkte.

Die Vorgeschichte der Kranken lautet in der Mehrzahl der Fälle völlig gleich: ganz allmählich werden sie von einer allgemeinen Schwäche befallen, welche es ihnen immer mehr erschwert, ihre gewohnte Thätigkeit zu verrichten; den körperlich und geistig Arbeitenden kostet eine Leistung, welche er noch vor kurzem ohne jede Mühe bewältigte, die grösste Anstrengung, und namentlich versagen die Kräfte da, wo eine grössere Ausdauer erforderlich ist. Gleichzeitig damit treten auch schon die Veränderungen im Aussehen des Kranken ein: die Hautfarbe des Gesichtes und der Hände wird auffallend blass, die Züge werden schlaff, die Augen matt. Sehr bald gesellen sich weitere subjective Beschwerden hinzu: Herzklopfen, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, Neigung zu Ohnmachten, und von den weiteren objectiven Erscheinungen ist eines der ersten die Bildung leichter Ödeme.

Der progressive Charakter der Krankheit zeigt sich in der trotz Ruhe und Schonung unaufhaltsam fortschreitenden Verstärkung der genannten Symptome und dem Hinzutreten weiterer, stürmischer, den Kranken und die Umgebung beängstigender. Der Verfall der äusseren Erscheinung und der Kräfte nimmt in immer schnellerem Tempo zu; die

Blässe gewinnt ihren eigentümlichen Charakter und erreicht schnell den höchsten Grad; die Ödeme werden stärker, so dass sie auch dem Laien auffallen. Das Schwächegefühl ist so gross, dass der Patient gar nicht mehr oder nur noch für kurze Zeit des Tages das Lager verlassen möchte; zu irgend welcher körperlicher oder geistiger Thätigkeit ist er völlig unfähig und unlustig. Die Beschwerden von Seiten des Herzens nehmen bei der geringsten Anstrengung, bei irgend welcher ausgiebiger Körperbewegung sehr zu, und selbst bei völliger Ruhelage stellt sich spontan, mit Atemnot verbunden, ein quälendes Herzklopfen ein. Sehr häufig machen sich nun auch von Seiten des Magens und Darmes erhebliche Symptome bemerkbar. War schon mit Beginn der Krankheit der Appetit gering, so steigert sich dieser Zustand zu heftigem Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme; Würgen, Brechneigung und Erbrechen stellen sich ein, häufige und durch diätetische Massnahmen gar nicht zu stillende Diarrhöen kommen hinzu. Diese Erscheinungen nehmen in nicht seltenen Fällen einen geradezu paroxystischen Charakter an und gewähren ein Bild, welches lebhaft an das einer schweren acuten Vergiftung erinnert.

Aus diesen Zuständen heraus oder, wenn derartige stürmische Erscheinungen ausgeblieben sind, auch lediglich unter dem Zeichen fortschreitenden Siechtums, entwickeln sich Bewusstseinstrübungen, welche durch comatöse Zustände hindurch zum Tode führen.

Dieses allgemeine Krankheitsbild erfährt nach den an anderen Orten geschilderten speciellen Symptomen mannigfache Abänderungen, welche sowohl dem einzelnen Falle zu verschiedenen Zeiten, als den verschiedenen Fällen gegeneinander höchst wechselnde Züge verleihen.

Eine ganz besondere Eigentümlichkeit der progressiven perniciösen Anaemie, welche wir kaum in einer anderen schweren chronischen Erkrankung so häufig und in solcher Vollkommenheit antreffen, sind die schon mehrfach erwähnten Unterbrechungen im Verlauf, die sogenannten **„Remissionen“** oder, wenn man will, ein anfallsweises Auftreten der Krankheit. In jedem Stadium der Krankheit, selbst dem allerschwersten, kann unvermittelt und unabhängig von jeder Therapie ein plötzlicher Umschwung eintreten, welcher den Anfang einer mit überraschender Schnelligkeit sich vollziehenden Wiederherstellung bedeutet. Verhältnismässig am häufigsten schliesst sich dieser Umschwung an solche gastrische Krisen an, wie sie oben und im speciellen Teile geschildert worden sind. Nachdem die Durchfälle und das heftige stürmische Erbrechen tagelang jedem Beruhigungsversuche getrotzt haben, hören sie plötzlich auf; der Patient, noch unendlich schwach, empfindet ein lang entbehrtes Wohlbehagen, welches ihn mit dem Gefühl der sich anbahnenden Genesung erfüllt; die Begierde nach Speise und Trank regt

sich und wird von Tag zu Tag grösser, ja unersättlich. Der allgemeine Kräftezustand hebt sich mit einer Schnelligkeit, wie sie sonst nur bei jugendlichen Individuen nach schweren acuten Infectionskrankheiten zu beobachten ist, und wo der Ernährungszustand beträchtlich gelitten hatte, gleichen sich auch die Gewichtsverluste rapid aus. Ein Mass für die Schnelligkeit und den Grad der Regeneration giebt die Zählung der roten Blutkörperchen. Ich habe an anderer Stelle (s. S. 117) einen derartigen Fall erwähnt, wo innerhalb von 17 Tagen die Zahl der Erythrocyten von 1,340.000 auf 4,115.000 stieg, d. i. pro die ein Zuwachs von 163.000 im Cubikmillimeter; er wird noch übertroffen durch Fälle von Laache und Schauman, wo pro die ein Zuwachs um 211.000, beziehungsweise 214.000 Blutscheiben constatiert wurde. Es genügen in solchen Fällen oft so viel Wochen, um den Kranken zu einem Bilde blühender Gesundheit zu machen, als vorher die Krankheit Monate gebraucht hatte, um ihr Zerstörungswerk zu verrichten.

Laache hebt hervor, dass gerade in diesem Stadium der Regeneration die progressive perniciöse Anaemie von anderen anaemischen Zuständen sich scharf unterscheidet. Während nämlich bei der einfachen Anaemie (s. Curve S. 13) durch den Zuwachs an haemoglobinarmen roten Blutkörperchen während der Regeneration der durchschnittliche „Wert“ sinkt, hält er sich, wenigstens im ersten Teile der Regenerationsperiode der progressiven perniciösen Anaemie, über der Norm, oder mit anderen Worten: bei den einfachen Anaemieen erreicht die Blutkörperchenzahl schneller die Norm als der Haemoglobinbestand; bei der progressiven perniciösen Anaemie geht die Erneuerung beider Werte parallel. Schauman und v. Willebrand, die in einer Arbeit aus der jüngsten Zeit diese Beobachtung bestätigen, sehen den Schlüssel hierfür in der Siderosis der inneren Organe bei der progressiven perniciösen Anaemie, welche es ermöglicht, die neugebildeten Blutkörperchen mit grösserem Haemoglobinreichtum auszustatten. Die einfachste Erklärung dürfte doch aber wohl die sein, dass einmal das Knochenmark nach Beginn der Remission zunächst noch über einen grossen Vorrat an haemoglobinreichen Megalocyten verfügt, der nun zuerst verbraucht wird, und dass ferner das Mark auch nach Beseitigung des hypothetischen Reizes, der auf der Höhe der Krankheit die Bildung der Megaloblasten und Megalocyten herbeigeführt hatte, noch eine Zeitlang in der einmal eingeschlagenen Richtung zu wirken fortfährt. Erst ganz allmählich kehrt es in allen seinen Teilen zu der Production normaler Zellen zurück. Gegen das Ende der Regenerationsperiode ist denn auch der Wert der Blutkörperchen gleich 1 oder sinkt sogar ein wenig unter die Norm.

Dass der Eintritt einer solchen vollkommenen Remission ohne jede Therapie selbst noch möglich ist, wenn der Patient sich „in extremis“

befindet, ist oben bereits erwähnt. Laache sah einen Patienten aus fünf- bis sechstägigem Sopor wieder erwachen und zu völligem Wohlbefinden zurückkehren, und der privaten Mitteilung des Herrn Prof. Renvers verdanke ich die Kenntnis eines Falles, dass eine Patientin „moribund" dem Krankenhause übergeben wurde und hier, ohne dass eine andere als dem bedrohlichen Zustande entsprechende symptomatische Behandlung ausgeübt worden war, noch innerhalb der ersten 24 Stunden aus dem Coma erwachte; von diesem Augenblicke an erholte sie sich unter Arsenikgebrauch innerhalb weniger Monate vollständig.

Auch in weniger fortgeschrittenen Stadien kommt es vor, dass die Krankheit plötzlich Halt zu machen scheint und entweder ihren progressiven Charakter eine Zeitlang verleugnet, stillesteht oder sogar völlig schwindet; auch kann der Umschwung sich ganz allmählich vollziehen, ohne dass gerade eine Krisis deutlich sich ausbildet.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdienen die Patienten in diesem Stadium der Remission, wobei ich von der definitiven Heilung der Bothriocephalus-Anaemie absehe. Die Remission kann in der That eine so vollständige sein, dass die Patienten sich „so wohl fühlen wie nie zuvor", ein Gefühl, welches natürlich zum guten Teil auch durch die Erinnerung an die ertragenen und überstandenen Leiden hervorgerufen wird; auch dem ungeübten Blick des Laien erscheint der von schwerer Krankheit Erstandene wie ein völlig Gesunder. Wenn aber der Arzt auch in diesem Zustande allen Erscheinungen seine Beachtung schenkt, so finden sich wohl immer kleine Anzeichen, welche zeigen, dass die Genesung keine völlige ist; erstens eine äusserst leichte Erregbarkeit des Herzens, welche die Frequenz des Pulses schon durch kleine Anlässe sich erhöhen lässt; zweitens sind die anaemischen Geräusche zuweilen noch in geringem Masse hörbar; drittens eine wenn auch nur geringe Neigung zu Ödemen, und schliesslich leichte Anomalieen des Blutbefundes.

Gerade auf diesen letzteren Punkt ist, wie ich glaube, grosser Wert zu legen. Ich habe mehrfach das Blut solcher „Geheilter" einer fortdauernden Controle unterwerfen können und durch die Haemoglobinbestimmungen und die histologische Analyse im allgemeinen normal befunden; einige hie und da beobachtete Abweichungen von der Gestalt und Grösse und der Färbbarkeit der Zellen waren so gering, dass sie innerhalb der normalen Grenzwerte lagen. Aber ich habe das Auftreten der mehrfach erwähnten punktierten Erythrocyten in dem sonst scheinbar ganz normalen Blute constatiert; ich fand sie in äusserst spärlichen Exemplaren wenn auch nicht bei jeder Blutuntersuchung, aber in jedem dieser Fälle doch mehrere Male, als das einzige Zeichen einer bestehenden Blutanomalie (s. Taf. II, Fig. 4). Weitere Untersuchungen nach dieser Richtung werden diese zweifellos nicht unwichtige Frage lösen.

Mit grösserer Sicherheit als diese geringfügigen Krankheitssymptome spricht das weitere Schicksal der scheinbar Genesenen dafür, dass auch in den Stadien der Remission die progressive perniciöse Anaemie nur latent ist. Nach mehr oder weniger langer Frist werden die schweren Symptome der Krankheit wieder manifest, sie führen von neuem ein Acmestadium herbei, welchem der Kranke erliegt; oder aber der Wechsel zwischen Acme und Remission wiederholt sich mehrere Male.

Über die Häufigkeit der einzelnen „Anfälle“ bei einem Kranken, vom ersten Ausbruche der Krankheit bis zum Tode, finden sich in der Casuistik gar nicht seltene Beispiele, von denen einige hier angeführt sein mögen:

Strümpell beschreibt einen Krankheitsfall, dessen erste Symptome Ende des Jahres 1874 auftraten und im September 1875 zum ersten schweren Status führten; nach acht Wochen trat völlige Besserung ein. März bis Juli 1876 wiederum Status gravis; November 1876 Wiederbeginn der Krankheitssymptome, von da ab progressive Verschlechterung, bis im April 1877 der Exitus letalis unter typischen Erscheinungen eintrat.

Über häufigere Remissionen kann ich aus meinen Erfahrungen nur von einem Patienten berichten; Beginn der Krankheit etwa September 1894, ziemlich schwerer Status Mitte October desselben Jahres; in vollem Wohlbefinden aus dem Krankenhause entlassen Ende November. Frühjahr 1895 wieder Verschlechterung, unter den getroffenen Massnahmen nicht ganz vollständige Erholung mehr. August 1895 wieder Status gravis; Herbst desselben Jahres (ausserhalb des Krankenhauses) Exitus letalis.

Ebenso häufige, aber durch ihre lange Dauer sehr bemerkenswerte Intervalle zeigt ein Fall von Paechtner: 1. ziemlich schwerer Zustand Juli 1888, 2. dasselbe Juni 1889, dann völliges Wohlbefinden bis April 1894! Exitus Juni 1894.

Schliesslich ist ein Fall zu erwähnen, den Laache in einer neueren Arbeit aus der norwegischen Litteratur (Malthe, 1878) citiert, leider ohne Angaben über die Zahl der Remissionen und den Blutbefund, so dass sich nicht mit Bestimmtheit entnehmen lässt, von welchem Zeitpunkte ab die Krankheit der progressiven perniciösen Anaemie zugerechnet werden muss. Es handelte sich um einen Maurer, der zehn Jahre hindurch von Malthe beobachtet wurde und in dieser Zeit „einmal nach dem anderen“ durch Sol. Fowleri so weit wieder hergestellt wurde, dass er sein schweres Handwerk wieder verrichten konnte. Erst nach diesem langen Zeitraume trat der tödliche Ausgang ein.

In einem Falle wie dem von Paechtner, wo der Patient fast fünf Jahre sich völlig wohl fühlte, wird man wohl die Annahme nicht ganz abweisen dürfen, dass die Krankheit nach dem zweiten Stadium völlig geheilt wurde, und dass der gänzlich genesene Mann im April 1894 von neuem erkrankte. Man darf aber nicht etwa allgemein sich der Auffassung hingeben, dass die Remissionen wirkliche Heilungen darstellen, und dass nur eine erhöhte Disposition für die Krankheit zurückbleibt, wie wir sie z. B. für Gelenkrheumatismus, Pneumonie, Erysipel etc. kennen. Dagegen scheinen schon die spärlichen Beobachtungen zu sprechen, welche oben über das Verhalten der dem schweren Anfall Entronnenen

mitgeteilt sind. Entscheidende Aufschlüsse werden wir darüber erhalten, wenn sich reichliche Gelegenheit findet, solche Geheilte dauernd zu beobachten. Man könnte darnach eher an einen Vergleich mit tuberculösen Erkrankungen denken, welche häufig auch zu scheinbaren Heilungen führen, während ein latenter Herd im Körper zurückgeblieben ist, der nur eines geringen Anstosses bedarf, um von neuem zu schweren Krankheitserscheinungen Veranlassung zu geben.

Über die Gesamtdauer der Krankheit sind aus der Litteratur reichlichere Angaben zu entnehmen: Sandoz erwähnt einen Fall aus der Klinik Huguenin's, welcher in 14 Tagen letal verlief; die Diagnose war intra vitam auf Endocarditis ulcerosa gestellt, erst die Section kennzeichnete die Erkrankung als progressive perniciöse Anaemie. Immermann und Eichhorst berichten über je einen Fall von sechs Wochen Dauer, bei welchem aber der Anfang immerhin nur als „ziemlich plötzlich" bezeichnet, also nicht völlig scharf bestimmbar ist; ein Fall von H. Müller, in welchem die Krankheit ganz acut mit einem schweren Blutverlust bei der Entbindung begann, führte in sieben Wochen zum tödlichen Ausgange. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Krankheitsdauer, soweit man sich über die ersten Anfänge ein Urteil bilden kann, unter einem halben Jahre. Zwischen Beginn der Krankheit und Tod lagen etwa fünf Jahre in je einem Falle von H. Müller, Laache, Paechtner und ungefähr zehn Jahre bei dem von Malthe beobachteten Patienten.

Der tödliche Ausgang der Krankheit erfolgt in einer grossen Zahl von Fällen, wohl der überwiegenden Mehrheit, unter comatösen Erscheinungen, nachdem schon Tage lang vorher bei dem Kranken, dessen Kräfte völlig aufgezehrt sind, nur noch eine „Vita minima" sich kundgegeben hat. In manchen Fällen ist berichtet, dass das Ende sich einleitete durch schwere Erregungszustände, Delirien, Tobsuchtsanfälle oder im Gegenteile schwere Depressionen, Melancholie, welche direct zu dem terminalen Coma führen.

In einem Falle von Biermer trat der Tod ganz plötzlich infolge einer Apoplexia cerebri ein.

Fast in jeder grösseren Arbeit über die progressive perniciöse Anaemie findet sich ein Fall von Litten aus dem Jahre 1877 citiert, welcher seinen Ausgang in medulläre Leukaemie genommen habe. Es handelt sich um einen Fall, bei dem nach dem Sectionsberichte die Diagnose der Leukaemie mir sicher zu stehen scheint, dagegen ist nach den Angaben des Autors über den Blutbefund nach unseren heutigen Erfahrungen die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie durchaus nicht als zweifellos anzusehen: „von vornherein — i. e. acht Tage ante mortem — erschien die Zahl der Leukocyten etwas vermehrt"; ferner bestand keine Poikilocytose; eine eingehende Bestimmung der einzelnen Leukocytenformen oder ein Bericht über den Befund an Erythroblasten ist, entsprechend dem damaligen

Stande der Haematologie, nicht gegeben. Da diese Beobachtung zwar viel citiert, jedoch durch einen weiteren Fall nicht bestätigt worden ist, halte ich die Annahme, dass es sich von vornherein um eine Leukaemie gehandelt habe, für die natürlichste. Das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen ist bekanntlich auch bei Leukaemie ein recht wechselndes und gerade nach neueren Erfahrungen vielfach durch intercurrente Krankheiten beeinflusst (vgl. Teil I, S. 125); es kann an einem Tage 1 : 10 betragen und am nächsten 1 : 50, ja noch weniger, so dass nur durch eine qualitative Bestimmung der Leukocyten die Diagnose der Leukaemie möglich oder auszuschliessen ist.

Eine weitere, häufig herangezogene Beobachtung Laache's, nach welcher bei einer Patientin mit progressiver perniciöser Anaemie einige Wochen vor dem Tode erhebliche Lymphdrüsenschwellungen und geringe Milzschwellung auftrat, ist ebenfalls, aber nicht von Laache selbst, zu weitgehenden Schlüssen verwertet worden. Man sah in ihr die Möglichkeit des Überganges von progressiver perniciöser Anaemie in Pseudoleukaemie und eine enge Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten bewiesen. Auch hier giebt doch der Umstand, dass dieser Fall der einzige seiner Art geblieben ist, alle Veranlassung, eher an ein zufälliges Zusammentreffen einer Drüsenerkrankung mit der progressiven perniciösen Anaemie zu denken. Auch dieser Fall rührt übrigens noch aus der Zeit vor der allgemeinen Anwendung der Ehrlich'schen Blutuntersuchungsmethoden her.

Aus den obigen Mitteilungen über die Dauer symptomloser Intervalle der progressiven perniciösen Anaemie bis zu fünf Jahren ergiebt sich die Warnung, die in der Litteratur berichteten Heilungen dieser Krankheit ohne weiteres anzuerkennen.

Der Vermerk „Geheilt entlassen" findet sich, wenn man die reiche Casuistik durchblättert, gar nicht selten; aber nur in verschwindend wenigen Fällen sehen wir eine Anmerkung darüber, ob der Beobachter auch geraume Zeit nach der Entlassung noch Gelegenheit hatte, den Kranken zu sehen. Wo dies der Fall ist, findet sich ausnahmslos die Angabe, dass der betreffende Patient einem späteren Recidiv erlegen ist.

Der Beweis, dass eine Heilung wirklich vorgekommen ist, wäre nach dem aus unseren bisherigen Erfahrungen gewonnenen Massstabe erst geliefert, wenn ein von einem Anfalle der Krankheit Genesener wenigstens fünf Jahre völlig frei von Symptomen dieser Krankheit geblieben ist.

Dieser Forderung entspricht vielleicht ein Fall Hayem's (Beobachtung V), der eine schwere Anaemie post partum betrifft. Hayem hatte Gelegenheit, die Patientin innerhalb von fünf Jahren nach ihrer Heilung mehrere Male zu sehen; sie hat in der ganzen Zwischenzeit keine Zeichen von Anaemie mehr dargeboten. — Die Diagnose dieses Falles ist, wie ich hinzusetzen muss, nach dem Blutbefunde keine absolut sichere: Megaloblasten sind nie gefunden worden, und der Blutkörperchenwert betrug auf der Höhe der Krankheit nur 0·90—0·79. Dagegen fanden sich zahlreiche Megalocyten, und das klinische Bild entsprach ganz einer progressiven perniciösen Anaemie.

Dieser Fall Hayem's, als progressive perniciöse Anaemie anerkannt, wäre der einzige aus der gesamten Litteratur, der

als ein Beispiel für eine dauernde Heilung der Krankheit angeführt werden könnte. Jedenfalls ist die Seltenheit dieses Ausganges eine so ausserordentliche, dass wir die progressive perniciöse Anaemie, von der Bothriocephalus-Anaemie abgesehen, noch als eine **unheilbare** Krankheit bezeichnen müssen.

Was nun die Möglichkeit anbetrifft, eine **Prognose** über den Verlauf eines Krankheitsfalles, über seine mutmassliche Gesamtdauer oder über den Ablauf eines einzelnen Anfalles zu stellen, so geht schon aus dem in den verschiedenen Capiteln beigebrachten Material hervor, dass wir hierfür keinerlei sichere Grundlagen haben. Wir können weder aus irgend einem klinischen Symptom, noch aus einem extremen Tiefstande der Blutwerte mit Bestimmtheit den tödlichen Ausgang voraussagen; ist doch die erwähnte Patientin von Quincke, bei welcher die niedrigste bisher überhaupt jemals bei einem Lebenden beobachtete Blutkörperchenzahl von 143.000 gefunden worden ist, wieder zu voller zeitweiliger Genesung zurückgekehrt. In dieser Frage lässt auch die morphologische Blutuntersuchung im Stich; auch bei reichlicher Anwesenheit von Megaloblasten, einem völligen Fehlen der eosinophilen Zellen und hochgradiger Leukopenie sah ich einen Patienten den Anfall noch einmal überstehen. — Ganz allgemein gilt natürlich, dass das Leben des Patienten umsomehr gefährdet ist, je intensiver die einzelnen Erscheinungen der Anaemie sind: das Herabsinken der Blutkörperchenzahl unter eine Million, das des Haemoglobingehaltes unter 15%, hochgradige Poikilocytose, das ausschliessliche Auftreten von Megaloblasten ohne Normablasten und das starke Überwiegen der Megalocyten vor den anderen Formen — diese Symptome einer hochgradigen Blutverschlechterung lassen relativ eine schlechte Prognose stellen; in einzelnen Fällen, wie erwähnt, kann aber der Ausgang alle Berechnungen täuschen.

Vielleicht besitzt das massenhafte Eindringen von Megaloblasten und Gigantoblasten nebst zahlreichen karyokinetischen Figuren einen Wert als absolut ominöses Zeichen; die wenigen bisher mitgeteilten Befunde sind bei Kranken erhoben, welche ein bis zwei Tage darauf der Krankheit erlagen. Andererseits fehlen aber von den Fällen, welche aus tiefem Coma noch erwachten und zur relativen Heilung kamen, morphologische Blutuntersuchungen gerade aus dem entscheidenden Zeitpunkte.

Die üble prognostische Bedeutung der Megaloblasten im Blute und des allgemeinen makrocytischen Charakters des Blutbildes ist demnach nur eine bedingte, in dem Sinne, dass aus ihnen in zweifelhaften Fällen mit Sicherheit die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie zu stellen ist, von der wir bisher annehmen müssen, dass sie unheilbar ist.

Mit einigen Worten haben wir am Schlusse dieses Capitels noch die Bothriocephalus-Anaemie besonders zu besprechen, bei der eine causale Therapie eine definitive Heilung zu erzielen im stande ist. Bis zu der Abtreibung des Bandwurmes verhalten sich die Fälle von Bothriocephalus-Anaemie nach keiner Richtung anders als die sonstigen Formen der progressiven perniciösen Anaemie. Auch die Regeneration verläuft nach Schauman ganz entsprechend der oben geschilderten, sowohl was die Vermehrung der roten Blutkörperchen, als den Ersatz des Haemoglobins anbetrifft. Im Durchschnitte betrug der tägliche Zuwachs 60.000 rote Blutkörperchen pro die, erreichte aber in einem Falle die enorme Zahl von 214.000. Die Schnelligkeit des Zuwachses war in dem einzelnen Falle eine von Tag zu Tag wechselnde, zumeist war sie am Beginne der Reconvalescenz grösser als im späteren Verlaufe derselben.

Dadurch, dass der Haemoglobingehalt nicht in demselben Masse zunahm wie die Zahl der roten Blutkörperchen, erniedrigte sich der Wert der letzteren bald zur Norm, ja er sank noch unter 1; im weiteren Verlaufe der Reconvalescenz hielten Haemoglobin- und Körperchenersatz etwa gleichen Schritt. Über das Verhalten der Erythroblasten hat Schauman Beobachtungen gemacht, welche sich mit den oben mitgeteilten völlig decken. Schauman hat diese Untersuchungen noch ergänzt durch die Bestimmung des mittleren Durchmessers; er fand, dass im Anfange der Besserung der mittlere Wert desselben zunahm, was er in erster Reihe durch das Verschwinden der kleinen Formen zu erklären geneigt ist: aber zweifellos trägt auch die weitere Reifung der aus der Zeit vor der Bandwurmcur noch vorhandenen Megaloblasten zu dieser Erscheinung bei, wie denn auch Schauman noch nach der Abtreibung eine absolute Zunahme der Makrocyten des Blutes gesehen hat. Im weiteren Verlaufe wird der mittlere Durchmesser wieder kleiner und nähert sich der Norm in demselben Masse, in welchem allmählich die Makrocyten aus dem Blute verschwinden.

Bei den auf die geschilderte Weise von den Symptomen der Bothriocephalus-Anaemie befreiten Individuen dürfen wir zweifellos von einer definitiven Heilung sprechen. Schauman hat, wenn auch nur in wenigen Fällen, so doch nach genügend grossem Zeitraume, bis zu 4 und 8 Jahren nach der Wurmabtreibung Gelegenheit gehabt, von dem Befinden seiner ehemaligen Patienten sich zu überzeugen und zu sehen, dass eine völlige Restitutio ad integrum erfolgt war und angedauert hatte. Nur in einem Punkte wies ein Teil der Geheilten bemerkenswerterweise noch eine gewisse Schwäche auf: es war bei 10 unter 16 untersuchten Fällen keine Salzsäure im Magensafte nachweisbar. Nach den über die Achylia gastrica und ihre Stellung zur progressiven perniciösen Anaemie gemachten Ausführungen (s. S. 149) ist diese Erscheinung einfach so zu

erklären, dass in diesen Fällen eine mehr oder weniger hochgradige Anadenie gleichzeitig mit der Anaemie sich herausgebildet hatte, deren Beseitigung natürlich nicht mehr möglich war. Dass trotz bestehender Atrophie der Magenschleimhaut der allgemeine Zustand ein vortrefflicher sein kann, ist an anderer Stelle ausdrücklich erwähnt.

Für die Prognose der Bothriocephalus-Anaemie quoad Heilung ergeben sich aus Schauman's grossem Material auch nur allgemeine und bedingte Anhaltspunkte. Es zeigt sich, dass aus dem Intensitätsgrade der Anaemie ein bestimmtes Urteil nicht zu entnehmen ist. Denn Fälle, welche in allen untersuchten Blutwerten mit einander übereinstimmten, verhielten sich bezüglich des Ausganges in Heilung oder in Tod verschieden. Selbstverständlich wird die Prognose relativ ungünstiger, wenn die Blutwerte tief, z. B. die Zahl der roten Blutkörperchen unter 1,000.000 oder gar 500.000 sinken.

f) Complicationen.

Die bei der progressiven perniciösen Anaemie vorkommenden Complicationen sind auffallend selten, und keinesfalls hat sich ergeben, dass etwa diese Krankheit für eine andere den Körper besonders empfänglich macht. Höchstens bezüglich der Carcinombildung im Magen möchte ich den a. a. O. geäusserten Verdacht hier wiederholen.

Für die Diagnose könnte es allenfalls von Belang sein, zu wissen, dass Herzklappenfehler, deren Erscheinungen sehr oft bei der progressiven perniciösen Anaemie vorgetäuscht werden, bei der Section mehrfach auch wirklich gefunden worden sind: so eine Mitralinsufficienz im Falle von Schumann, ein complicierter Klappenfehler in einem Falle von Schauman.

Im Vergleiche zu anderen anaemischen Zuständen zeigt die progressive perniciöse Anaemie, trotz der grossen Herzschwäche, nur sehr geringe Neigung zur Thrombenbildung im Gefässsystem, ein Verhalten, welches durch die verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes erklärlich ist (Birch-Hirschfeld).

Aus demselben Grunde ist das Vorkommen einer Nephritis (Laache) erwähnenswert, denn in dem allgemeinen Krankheitsbilde, besonders durch die Albuminurie und die Ödembildung, weisen diese beiden Erkrankungen manchen gemeinsamen Zug auf.

Besonders bemerkenswert ist es, dass trotz der oft doch mehrjährigen Dauer der Krankheit sie so sehr selten der Tuberculose die Wege zu bahnen scheint. Ich habe einen Fall von Nebeneinandervorkommen dieser beiden Krankheiten auf der Abteilung des Herrn Prof. Renvers sehen können. Es handelte sich um eine allgemeine Miliartuberculose der Lungen, bei welcher die Blutuntersuchung am Anfange

der Beobachtung eine schwere progressive perniciöse Anaemie nachwies. Dass übrigens der Blutbefund nicht etwa auf eine Einwirkung der Tuberculose zu beziehen war, geht daraus hervor, dass diese Erkrankung unaufhaltsam in wenig Monaten zum Exitus führte, während in dieser Zeit die Blutwerte progressiv sich besserten.

In mehreren Fällen von Laache findet sich das Auftreten von Eiterherden an verschiedenen Stellen des Körpers notiert. Das eine Mal handelte es sich um die Bildung von multiplen Hautabscessen, in einem anderen Falle um das Auftreten einer einseitigen eitrigen Otitis.

g) Diagnose.

Die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie kann zuweilen schon nach dem ersten augenblicklichen Eindruck, den die gesamte Erscheinung des Patienten macht, gestellt werden. Das allgemeine klinische Bild, dessen genauere Zeichnung an anderer Stelle versucht ist, bietet dem blossen Auge schon einige sehr charakteristische Merkmale. Die eigentümliche Färbung der Haut, die intensive Blässe, der apathische Gesichtsausdruck und die an den unbedeckten Hautstellen oft sichtbare leichte Gedunsenheit stechen oft derartig hervor, dass sie allein schon auf die Diagnose hinführen. Natürlich wird kein Arzt, wie fest er auch nach seinen Erfahrungen schon durch den blossen Anblick von dem Vorhandensein einer progressiven perniciösen Anaemie überzeugt ist, eine sorgfältige Untersuchung unterlassen zu können glauben. Zeigt sich aber bei eingehender Anwendung der physikalischen Untersuchungsmethoden, dass bei dem Kranken das Fettpolster wohlerhalten ist, dass das Herz die klinischen Zeichen einer Fettdegeneration des Muskels darbietet, dass die Retina mit Blutungen durchsetzt ist, und dass keine schwere Erkrankung der inneren Organe palpabel ist, so kann auch ein gewissenhafter Arzt seine Untersuchungsresultate für ausreichend zur Stellung der Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie erklären, und wir können noch heute, in der Zeit der Vorherrschaft der Haematologie, diejenigen Fälle aus früherer Zeit als progressive perniciöse Anaemie anerkennen, welche nach den Krankheitsberichten diese Kennzeichen in scharfer Prägung dargeboten haben.

Wenn aber nur eines dieser Cardinalsymptome nicht deutlich ausgebildet oder wenn eine schwere Organerkrankung nachzuweisen ist, so erheben sich gegen die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie doch schon ernste Bedenken, ausreichend, um eine genaue Untersuchung des Blutes als unerlässlich zur Stellung der Diagnose zu fordern.

Denn man muss sich vorhalten, dass die Beurteilung des allgemeinen Krankheitsbildes doch eine zu subjective Methode ist, um in

zweifelhaften Fällen verwertet werden zu dürfen, und dass jedes der genannten speciellen Symptome auch bei einfachen Anaemieen schweren Grades gelegentlich gesehen wird. Dies gilt sowohl für die Incongruenz zwischen dem Ernährungszustand und dem Kräfteverfall, als auch für die fettige Degeneration des Herzens, wie für die Netzhauthaemorrhagieen.

Wer aber die Definition der progressiven perniciösen Anaemie als einer Krankheit mit abnormer, dem embryonalen Typus entsprechender Blutbildung anerkennt, wird auch in den durch die blosse klinische Untersuchung sichergestellten Fällen die Blutanalyse für unbedingt erforderlich erachten; in jedem Falle aber, in welchem nach der klinischen Untersuchung der Biermer'sche Symptomencomplex irgend eine Lücke aufweist, fällt die Entscheidung einzig und allein nach dem Resultat der Blutuntersuchung aus.

Von allen Methoden der Blutuntersuchung ist für die Diagnose in praxi nur die Untersuchung mittels des gefärbten Trockenpräparates anzuwenden. Es besteht zwar die Möglichkeit, durch Bestimmung des Blutkörperchenwertes nach Hayem und Laache einen Zustand des Blutes festzustellen, welcher die progressive perniciöse Anaemie von anderen anaemischen Zuständen scharf trennt, aber diese Zahl ist erst das Ergebnis mehrerer Untersuchungsmethoden, die verschiedene kostspielige Apparate erfordern, sehr zeitraubend sind, und deren Beherrschung nur der in steter Übung Befindliche sich zusprechen darf.

In erster Reihe richtet sich die Aufmerksamkeit bei der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates auf den Durchmesser der roten Blutkörperchen. Der weniger Geübte wird gut thun, zum Vergleich stets ein Präparat normalen Blutes heranzuziehen; wer genügend Erfahrung besitzt, erkennt auch ohne Vergleichsprobe und ohne Mikrometer, ob der Durchmesser der einzelnen Blutscheiben im Vergleiche zur Norm vergrössert ist. Wenn nur vereinzelte Scheiben die normale Grösse überschreiten, so wird man diese Befunde vernachlässigen können; betrifft die Vergrösserung des Durchmessers einen grösseren Anteil der Scheiben, etwa ein Viertel, so weist dies deutlich genug auf entsprechende Anomalieen der Blutbildung hin. Zwar giebt es noch eine andere Möglichkeit, dass Makrocyten im Blute gefunden werden; nach v. Limbeck's Beobachtungen kommt es bei Icterus zu einer Volumenzunahme der roten Blutkörperchen, welche Gram und Engelsen auch in einer nicht unbeträchtlichen Vergrösserung des Durchmessers ausgedrückt fanden; wo also Icterus besteht, wird besonders grosse Vorsicht bei der Verwertung des Befundes von Megalocyten am Platze sein. Wenn aber die Durchmesservergrösserung an Zahl und Grad sehr erheblich wird, wenn Formen von anderthalbfachem oder doppeltem Durchmesser vorkommen und mehr als die Hälfte aller Scheiben betragen, so lässt sich

schon daraus die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie ableiten. Denn für das Erscheinen dieser übergrossen kernlosen Scheiben im Blute giebt es keine andere Erklärung als ihre Entstehung aus Megaloblasten, für deren Vorhandensein im Knochenmarke sie somit direct beweisend sind. — Der Befund von Mikrocyten oder der einer erheblichen Gestaltveränderung der Blutscheiben ist auch bei jeder einfachen Anaemie schweren Grades zu erheben und deshalb für die Diagnose nicht verwertbar.

Da aber durch gewisse technische Unvollkommenheiten in der Herstellung des Präparates sehr leicht Grössenverhältnisse der roten Blutkörperchen vorgetäuscht werden können, welche der Wirklichkeit nicht entsprechen (s. Teil I, S. 9), ist es von grösstem Werte, **die Megaloblasten** selbst im Blute nachzuweisen. Die wesentliche Bedeutung dieser Zellart liegt ja, um es noch einmal zu betonen, in ihrem Vorhandensein im Knochenmarke, welches schon durch das Auftreten ihrer kernlosen Abkömmlinge im Blute zur Genüge bewiesen wird; aber diagnostische Irrtümer werden eher vermieden, wenn man sie selbst im Blute constatiert. Dass ihr Nachweis im Kreislaufe oftmals viel Geduld erfordert, ist schon mehrfach hervorgehoben worden: der negative Ausfall einer Untersuchung soll auch dazu veranlassen, eine solche nach kürzester Frist zu wiederholen, und das Fehlen von Megaloblasten sollte mit Bestimmtheit erst behauptet werden, wenn in mehreren solchen, am besten einige Tage auseinanderliegenden Untersuchungen sie nicht gefunden werden.

Der positive Befund unzweifelhafter Megaloblasten im Vereine mit dem von reichlicherem Auftreten von Megalocyten ist beweisend für die progressive perniciöse Anaemie, denn aus ihnen geht unwiderleglich hervor, dass die Blutbildung im Knochenmarke, wenn auch nur in einem Teile seiner Bezirke, nach dem für den Erwachsenen pathologischen embryonalen Typus erfolgt.

Wie der von einigen wenigen Autoren erwähnte Befund einzelner Megaloblasten in anderen Krankheitsfällen, z. B. Chlorosen (Hammerschlag), zu deuten ist, ist noch eine offene Frage; dass er immerhin auch in diesen Fällen etwas Besonderes bedeute, geht ja schon daraus hervor, dass er unter so unzähligen Blutuntersuchungen, wie sie jetzt an allen klinischen Anstalten vorgenommen werden, nur so selten erhoben worden ist. Am nächsten liegt die Deutung, dass in diesen Fällen der erste Beginn einer wahren progressiven perniciösen Anaemie zur Beobachtung gelangte; die weiteren Schicksale der betreffenden Patienten könnten vielleicht nach dieser Richtung erst volle Aufklärung verschaffen. Denkbar ist es auch, dass ein specifischer Reiz gerade stark genug ist, um in einem kleinen Bezirke des Knochenmarkes die megaloblastische

Degeneration hervorzurufen, dass aber durch das Nachlassen des Reizes diese Entartung nicht weiter um sich greift und sich wieder zurückbildet.

Werden in wiederholten Blutuntersuchungen Megaloblasten nicht gefunden, so wird damit die auf klinische Erscheinungen begründete Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie nicht ohne weiteres hinfällig. Hier ist, wie schon oben auseinandergesetzt, aus dem Verhalten der kernlosen roten Blutkörperchen die Entscheidung zu entnehmen: ein Blut von ausgesprochen megalocytischem Charakter ist auch ohne Megaloblasten für die progressive perniciöse Anaemie beweisend. Findet sich dagegen ein Blut mit ausschliesslichem oder weit überwiegendem Gehalt an haemoglobinarmen kleineren Formen (s. Taf. I, Fig. 2), so ist die Anaemie der „einfachen" zuzurechnen. Man muss ferner bei dem negativen Ausfall der Untersuchung auf Megaloblasten der Schwankungen eingedenk sein, welchen auch der Blutbefund im Verlaufe desselben Krankheitsfalles unterliegt, so dass schon kurze Zeit nach dem negativen Ausfall der ersten Untersuchung eine zweite ein positives Ergebnis haben kann.

Das Auftreten von Normoblasten fällt diagnostisch neben dem der Megaloblasten nicht ins Gewicht. Das Vorhandensein der letzteren beweist die progressive perniciöse Anaemie, und das gleichzeitige Vorkommen von Normoblasten kann nicht einen Grund abgeben, an dieser Diagnose zu zweifeln, denn es deutet lediglich darauf hin, dass die megaloblastische Degeneration nicht das gesamte Knochenmark ergriffen hat. Aus den in der Symptomatologie mitgeteilten Einzelbeobachtungen kann man aber entnehmen, dass das sehr zahlreiche Auftreten von Normoblasten im Blute der progressiven perniciösen Anaemie zuweilen der Vorbote einer beginnenden Remission ist.

Eine unbedeutende Rolle in der Diagnostik spielen ferner die weissen Blutkörperchen. Um ihr Verhalten zur Diagnose zu verwerten, ist es nötig, die Untersuchung einige Zeit fortzusetzen. Denn die bei der progressiven perniciösen Anaemie in der Regel bestehende Leukopenie kann durch irgendwelche Zwischenfälle wohl einmal verdeckt werden, und ebenso ist die bei der einfachen Anaemie fast immer vorhandene schwächere oder stärkere Hyperleukocytose Schwankungen unterworfen, welche zu Täuschungen führen können. In jenen mehrfach erwähnten Fällen von Ehrlich u. a., in welchen trotz schwerer Anaemie eine Metaplasie des Knochenmarkes nicht stattgefunden hat („aplastische Anaemie"), hat allerdings gerade die andauernde Leukopenie die Diagnose entschieden. Es zeigte sich, dass die Verarmung an Leukocyten (weisse im Verhältnisse zu den roten Blutkörperchen = 1 : 1000; rote Blutkörperchen 213.360) herbeigeführt wurde durch den Ausfall an den dem Knochenmarke entstammenden Zellen, so dass von den polynucleären

Neutrophilen nur 14% vorhanden waren. Die Eosinophilen fehlten ganz; ferner waren, wie schon erwähnt, kernhaltige rote Blutkörperchen nicht nachweisbar. Aus diesem Verhalten gewann Ehrlich die später durch die Section vollauf bestätigte Überzeugung, dass die Umwandlung des Fettmarkes in rotes nicht erfolgt sei, dass also dieser Fall als eine echte progressive perniciöse Anaemie nicht anzusehen war. —

Die mehrfach erwähnten Fälle von metastatischen Tumoren (Carcinom, Sarcom) im Knochenmark (G. Lazarus, Epstein), welche wir nicht als progressive perniciöse Anaemie im strengen Sinne bezeichnen dürfen, sind im klinischen Bilde von dieser Krankheit kaum zu trennen; dagegen können charakteristische Unterschiede im Verhalten der Blutzellen zur richtigen Diagnose führen. Im Gegensatze zu der progressiven perniciösen Anaemie haben die in Rede stehenden Fälle eine sehr erhebliche Vermehrung der Leucocyten dargeboten, so dass das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1:50, ja 1:25 betrug; aus Epstein's Bericht geht ausserdem hervor, dass es sich bei seinem Patienten nicht etwa nur um eine starke polynucleäre Hyperleucocytose handelte, vielmehr traten auch zahlreiche neutrophile und eosinophile Markzellen im Blute auf. Ferner ist die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen nach diesen beiden Beobachtungen eine viel grössere gewesen, als sie bei der progressiven perniciösen Anaemie zu sein pflegt. — (Im Gegensatze hierzu sind, wie im Zusammenhange noch einmal hervorgehoben sei, mehrere Fälle von Knochenmarktumoren beschrieben worden [Nothnagel, Ehrlich, P. Grawitz], welche ohne besondere morphologische Blutveränderungen und mehr unter dem Bilde einer einfachen Anaemie schwersten Grades oder dem Bilde der „aplastischen" Anaemie verliefen.)

Die anderen physikalischen wie chemischen Untersuchungsmethoden des Blutes sind für die Diagnose nicht verwendbar; über die von Hayem und seinen Schülern in dieser Richtung verwertete Aufhebung der Blutkuchenbildungen sind die mitgeteilten Erfahrungen zu gering, als dass jetzt schon diagnostische Folgerungen daran geknüpft werden könnten.

Ist durch die klinische und haematologische Untersuchung die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie gestellt, so ist, wie auch in jedem anderen Falle schwerer Anaemie, eine genaue und eventuell häufiger zu wiederholende makro- und mikroskopische Untersuchung der Faeces vorzunehmen, um über das Vorhandensein von Bandwurmgliedern oder -Eiern Sicherheit zu gewinnen. Wenn es der Kräftezustand des Patienten erlaubt, sollte bei wiederholtem negativen Ergebnis dieser Untersuchung

ein Anthelminthicum gegeben werden, welches unter Umständen mit der Sicherstellung der Diagnose zugleich die Heilung herbeiführt.

Nachdem wir nun die Mittel kennen gelernt haben, durch welche wir in allen zweifelhaften Fällen im stande sind, die Diagnose zu entscheiden, genügt es, kurz auf die Zustände hinzuweisen, welche durch ihr klinisches Verhalten zu Verwechslungen mit der progressiven perniciösen Anaemie führen können:

1. Verschiedene Formen der acuten und subacuten Endocarditis. Die subjectiven und objectiven Symptome von Seiten des Herzens sind in Fällen schwerer progressiver perniciöser Anaemie oft so ausgesprochen, dass sie zu der Diagnose einer Endocarditis leicht verleiten können. Namentlich die Intensität der Geräusche ist häufig derartig, dass man über einen negativen Obductionsbefund oder nach Eintritt einer Remission der Krankheit über das Aufhören der schweren Erscheinungen in jedem Falle von neuem erstaunt ist, dass ohne jede Affection der Klappen solche Symptome hervorgerufen werden können. Erhöht wird die Schwierigkeit der physikalischen Diagnostik dadurch, dass die progressive perniciöse Anaemie mit Hydropericard und mit hohem Fieber einhergehen kann, dass andererseits septische Endocarditis, wie auch andere septische Processe, zu schweren anaemischen Erscheinungen führen können (Fischl und Adler). Eichhorst sagt in seiner Monographie — nach dem damaligen Stande der Haematologie — mit Recht, dass in solchen Fällen der Differentialdiagnostik zwischen acuter Endocarditis und progressiver perniciöser Anaemie „unüberwindliche Schwierigkeiten sich entgegenstellen".

2. Auch die klinische Unterscheidung einer progressiven perniciösen Anaemie von einem occulten Magencarcinom kann unüberwindlichen Schwierigkeiten begegnen. Die langsam zunehmende Kachexie, die lang andauernde Appetitlosigkeit, die heftigen Übelkeiten, Würgreize, Erbrechen, Haematemesis, die Druckempfindlichkeit der Magengegend und das andauernde völlige Fehlen freier Salzsäure sind Symptome, welche bei beiden Krankheiten in gleicher Weise beobachtet werden. Hat die Blutuntersuchung zweifellos das Vorhandensein einer einfachen Anaemie ergeben, so wird dadurch die Diagnose des Carcinoms gesichert; ist aber die Beschaffenheit des Blutes die einer progressiven perniciösen Anaemie, so ist damit das Vorhandensein eines Carcinoma ventriculi nicht ausgeschlossen, wie in der speciellen Symptomatologie (S. 105) auseinandergesetzt ist.

3. In manchen Fällen können die Rückenmarkssymptome so sehr in den Vordergrund treten, dass die Erkrankung als eine rein spinale imponiert. Es ist daher ratsam, bei jeder mit einer erheblichen

Anaemie einhergehenden Spinalerkrankung eine Controle des Blutes vorzunehmen.

4. Subacut verlaufende Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, welche der Arzt erst in einem ausgebildeten Acmestadium sieht, haben durch die schweren Allgemeinerscheinungen, die Benommenheit des Sensoriums, das hohe Fieber und Durchfälle Veranlassung zu Verwechslungen mit Typhus abdominalis (Biermer) oder mit Meningitis (Laache) gegeben.

5. Die gelegentlich beobachtete Bronzefärbung der Haut (s. S. 123) kann Verwechslungen mit Morbus Addisonii veranlassen.

6. Auch an dieser Stelle möchte ich den seltenen Befund von Eichhorst hervorheben, welcher einige Male bei progressiver perniciöser Anaemie einen haemorrhagischen Hydrothorax fand. Da das haemorrhagische Aussehen eines Pleuraexsudates oder -Transsudates geradezu als pathognomonisch für Tumorenbildung im Brustraume gilt, ist es wichtig, die Eichhorst'sche Beobachtung zu kennen.

h) Therapie.

I. Causale Behandlung.

Eine Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie, welche sich gegen die Ursache der Krankheit selbst richtet, giebt es bisher nur bei den durch Darmparasiten hervorgerufenen Formen, insbesondere der Bothriocephalus-Anaemie. Hat uns doch sogar im wesentlichen erst der Erfolg der Wurmabtreibung in diesen Fällen die volle Sicherheit gegeben, dass der Parasitismus die Schuld an der Krankheit trägt.

Die Behandlung mit Extractum filicis in den gewöhnlichen Dosen (2·0—4·0 *gr*) ist in der Regel sofort einzuleiten, nachdem die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie und das Vorhandensein von Bandwurmeiern oder -Gliedern festgestellt ist. Nur in solchen Fällen, welche im Zustande bedrohlicher Schwäche, unter schweren gastrischen Symptomen, unstillbarem Erbrechen und hartnäckigen Durchfällen in die Behandlung des Arztes treten, wird man eine symptomatische Behandlung dieser Erscheinungen vorauszuschicken haben, bevor man die doch selbst den Gesunden sehr angreifende Cur vornimmt.

Nach Schapiro und Schauman folgt der Verabreichung des Filix-Extractes auch bei vorher fieberlosen Kranken häufig eine beträchtliche Erhöhung der Knochentemperatur. In dem von Schapiro beschriebenen Falle erhob sich das Fieber staffelförmig von hochnormalen Werten, bis es am fünften Tage 40·0—40·5° erreichte; zum folgenden Tage fiel es kritisch ab, und von da ab zeigt die Curve mittlere Normalwerte. In

den Fällen Schauman's, in welchen schon vor der Entfernung des Bandwurmes Fieber bestanden hatte, verschwand dasselbe nicht unmittelbar nach der Cur, sondern hielt noch einige Tage bis zu zwei Wochen, in einem Falle sogar noch $1^1/_2$ Monate an. Im übrigen hatte die Reconvalescenz und die Blutregeneration den für den Eintritt der Remission in anderen Fällen beschriebenen Verlauf.

Die verhältnismässige Ungefährlichkeit dieser Behandlung sollte Veranlassung sein, sie auch in solchen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie zu versuchen, bei denen Wurmeier oder -Glieder nicht nachgewiesen werden, sobald die Kräfte und der Zustand des Magendarmcanales den Eingriff nicht verbieten. Eine negative Anamnese braucht hievon nicht zurückzuhalten; die Gelegenheit, sich mit Bothriocephalus latus zu inficieren, ist schliesslich heute, „im Zeitalter des Verkehrs", auch für jeden gegeben, der niemals in einem der besonders disponierten Landstriche längere Zeit sich aufgehalten hat; ist doch auch gerade in der letzten Zeit der Transport der Seefische, welchen vielfach eine Rolle bei der Übertragung der Würmer zugeschrieben wird, in das Innere des Landes überall in grossem Aufschwunge begriffen.

Als ein Versuch causaler Therapie kann die Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie angesehen werden, welche in der Annahme einer anaemisierenden Wirkung von Giftstoffen im Darmcanal, diese zu entfernen, beziehungsweise an Ort und Stelle unschädlich zu machen, sich bemüht.

Eine diesbezügliche Erfahrung hat zuerst Jürgensen mitgeteilt, welcher in einem Falle schwerer Anaemie, ohne Bandwurmeier im Stuhle gefunden zu haben, Extractum filicis verabreichte; es wurden zwar auch in den darauf folgenden Entleerungen Bandwurmbestandteile nicht gefunden, aber es trat eine rapide Besserung des gesamten Zustandes ein, welche Jürgensen auf die energische Darmentleerung und die Befreiung des Darmes von enormen Mengen des „Bacterium termo" bezog. — Sandoz sah „Heilung" eines Falles von progressiver perniciöser Anaemie eintreten, nachdem er längere Zeit hindurch Magenausspülungen angewendet hatte. — Dieballa schiebt in einem seiner Fälle, bei welchem er vorher mit einer stattlichen Reihe anderer für die progressive perniciöse Anaemie empfohlener Mittel keine Einwirkung erzielt hatte, den völligen Nachlass der anaemischen Symptome lediglich den angewandten grossen Mengen von Salol (5 *gr* pro die) zu. Die Wirkungsweise dieses Mittels stellt er sich ähnlich vor wie andere Forscher, die es für die Behandlung der Cholera empfohlen haben, dass es nämlich nach seinem Zerfalle in Phenol und Salicylsäure abnorme Darmgährungen durch seine desinficierenden Eigenschaften unterdrückt habe. Nach den exacten Unter-

suchungen, welche über die Möglichkeit einer Desinfection des Darmcanales angestellt worden sind, und welche ein völliges Versagen der chemischen Desinfection gelehrt haben (Stern), entbehrt die Hypothese Dieballa's der theoretischen Begründung, und die Besserung seines Patienten muss auf andere Momente als die angewandten Heilmittel bezogen werden. Dagegen ist bei bestehender Obstipation eine evacuierende Behandlung des Darmcanales zu versuchen. Es ist nicht nötig, zu so energischen und für den Kranken nicht harmlosen Massnahmen, wie die von Jürgensen und Sandoz geübt worden, zu greifen; sondern es empfiehlt sich, durch Bitterwässer oder Salze oder durch Klystiere längere Zeit hindurch für eine regelmässige und gründliche Entleerung zu sorgen. Es hat sich gezeigt, dass wenigstens der Bacteriengehalt des Kotes unter einer solchen Behandlungsweise viel eher herunterzusetzen ist als durch Anwendung von Mitteln, welche in vitro desinficierende Eigenschaften zeigen. Dass ferner auch durch diätetische Massnahmen abnorme Fäulnisvorgänge im Darme wirksam bekämpft werden können, ist bekannt; wir werden weiter unten sehen, dass gerade auch bei der progressiven perniciösen Anaemie von dieser Methode der weiteste Gebrauch gemacht werden kann.

Die Autoren, welche die Erfolge der Organtherapie auf anderen Gebieten veranlasst haben, mit ihr auch einen Versuch bei der progressiven perniciösen Anaemie zu machen, sind von der Anschauung ausgegangen, dass die Krankheit ihren Ursprung im Knochenmarke habe, und haben somit durch die Verabreichung des Markes ebenfalls eine causale Therapie üben wollen. Berichte über Behandlung mit Knochenmark liegen von Fraser, Barrs, Drummond, Pepper und Stengel, Grawitz u. a. vor. Der letztgenannte Autor sah gar keinen Erfolg von der Knochenmarkdarreichung, die ersteren glauben in einigen Fällen ihre Heilerfolge diesem Präparate verdanken zu müssen.

In den meisten Fällen wurde das Mark frisch gegeben oder ein Glycerinextract davon; nach kurzer Dauer der Darreichung pflegte es aber grossen Widerwillen bei den Patienten hervorzurufen. Barrs stellte sich ein Präparat her, mittels welchen Monate hindurch täglich ca. 90 *gr* Mark gegeben und gut vertragen wurden. Sein Recept ist folgendes: 90 *gr* frischen, roten Markes werden mit ca. 30 *gr* Portwein, 30 *gr* Glycerin und ca. 20 *gr* Gelatine zu einer Paste verrührt. In je einem heiss gemachten Mörser werden das Mark mit dem Wein und die verflüssigte Gelatine mit dem Glycerin gemischt, dann beide Mischungen zusammengegossen.

Ein Urteil lässt sich über die therapeutische Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes nach den bisherigen Beobachtungen nicht fällen, zumal da es in einigen der berichteten Fälle nur in Verbindung mit Arsen oder anderen Mitteln gegeben worden ist. — Diejenigen, welchen die Theorie, dass die progressive perniciöse Anaemie myelogen sei, nicht annehmbar

erscheint, werden in der Knochenmarkbehandlung höchstens eine Art Eisen- oder Haemoglobinbehandlung, und zwar keine sehr zweckmässige, sehen.

Schliesslich ist als der Versuch einer ursächlichen Behandlung der von Gusserow gemachte Vorschlag zu erwähnen, die progressive perniciöse Anaemie der Schwangeren durch die Einleitung der künstlichen Frühgeburt zu heben; der völlige Misserfolg dieser Behandlungsweise hat die Geburtshelfer wohl von weiteren derartigen Versuchen absehen lassen.

2. Behandlung mit Bluttransfusion.

Schon Gusserow hat in den von ihm beobachteten Fällen von progressiver perniciöser Anaemie den Versuch gemacht, den schweren Zustand mit Transfusion von Blut zu bekämpfen, aber ohne irgendwelchen Erfolg zu erzielen. Später haben noch eine ganze Reihe anderer Kliniker ihre Kranken in derselben Weise vergeblich behandelt, bis es zuerst Quincke in einem seiner Fälle gelang, eine eclatante Besserung zu erzielen. Es handelt sich um den hier schon mehrfach citierten Fall, in welchem Quincke die Zahl der roten Blutkörperchen bis auf 143.000 im Cubikcentimeter gesunken fand. Der intraarteriellen Transfusion von 85 cm^3 defibrinierten Menschenblutes folgte schon nach 24 Stunden ein deutlicher Umschwung im Allgemeinbefinden, an welchen sich die völlige Wiederherstellung der Patientin innerhalb einiger Monate anschloss.

Aus den weiteren sehr zahlreichen Arbeiten über diesen Punkt, in welchen Berichte über Erfolg und Fehlschlag der Transfusion miteinander abwechseln (vgl. Haarth), möchte ich nur die von Ewald besonders hervorheben, weil wohl bei keinem andern der behandelten Patienten die Gefahr des Ablebens eine so unmittelbar drohende war als in seinem Falle. Ewald wollte bei einem Patienten, der im tiefsten Coma dalag, dessen Reflexe so gut wie ganz erloschen waren, wenigstens das Letzte nicht unversucht lassen und machte, ohne selbst Hoffnung auf einen Erfolg zu hegen, eine intravenöse Transfusion von 85 cm^3 defibrinierten Blutes. Der erste Erfolg dieser Massnahme war an dem darauf folgenden Tage erkennbar durch eine Wiederkehr der Reflexe und des Bewusstseins; und mit staunenswerter Schnelligkeit erholte sich der Patient von da ab so, dass er nach einigen Monaten wieder weitere Reisen zu unternehmen im stande war. Bei dem nach etwa 6 Monaten eintretenden Recidiv versagte die Transfusion von 300 cm^3 defibrinierten Blutes vollständig.

Über die unmittelbare Wirkung der Transfusion ist noch hervorzuheben, dass in fast allen Fällen den Patienten eine grosse Angst, Atem-

not, Schüttelfröste und Temperaturerhebungen bis zu 39 und 40° befielen. Alle diese Erscheinungen gingen nach wenigen Stunden zurück. Auch Haemoglobinurie und Nephritis, welche Quincke unmittelbar nach der Transfusion eintreten sah, verschwanden binnen kurzem vollständig.

Zu den beiden etwas genauer citierten Einzelbeobachtungen möchte ich noch hinzufügen, dass nach der Zusammenstellung von Haarth, welche über 39 Fälle von Transfusion bei progressiver perniciöser Anaemie berichtet, 17mal der Erfolg ein positiver war, in dem Sinne, dass der Eintritt der Besserung zeitlich sich unmittelbar an den Eingriff anschloss. Unter den Fällen, in denen der Erfolg ausblieb, befinden sich eine ganze Anzahl, bei denen, ähnlich wie bei dem Ewald'schen, der Blutersatz nur als Ultima ratio versucht wurde, oder bei denen schwere anderweitige Complicationen vorlagen.

Angesichts dieser Thatsachen darf man meines Erachtens den umstimmenden Einfluss der Bluttransfusion nicht mehr bezweifeln und etwa mit dem Hinweis auf den ganz spontanen, beziehungsweise nach einfacher symptomatischer Behandlung eintretenden Umschwung des Befindens in gleich schweren Fällen (vgl. z. B. Fall von Renvers S. 162), in dem zeitlichen Zusammentreffen der Operationen und des Beginnes der Remission lediglich einen Zufall sehen wollen.

Wenn wir uns aber der Aufgabe gegenüber sehen, den Erfolg der Bluttransfusion zu erklären, so können wir vorläufig eine befriedigende Lösung nicht finden. Die Deutung des Erfolges durch die Zufuhr lebenden und functionsfähigen Blutgewebes, welches in dem erkrankten Organismus sofort einen Teil der physiologischen Leistungen übernehme (Eichhorst, Quincke), lässt sich mit der Thatsache nicht vereinigen, dass äusserst geringe Mengen Blutes schon zur Erzielung eines vollen Erfolges ausgereicht haben. Ewald injicierte 85 cm^3, Quincke in einem Falle nur 50, und Oré sah bei einer schweren Schwangerschaftsanaemie die Krankheitserscheinungen nach Transfusion von 40 *gr* Blut innerhalb weniger Wochen verschwinden. Ewald stellt hierzu die Hypothese auf, dass das eingespritzte gesunde Blut als ein Antitoxin wirke gegenüber einem noch unbekannten Gifte, welches im Organismus des an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten kreist.

Lassen sich nun bestimmte Indicationen für die Anwendung der Bluttransfusion bei der progressiven perniciösen Anaemie aus den mitgeteilten Erfahrungen, wenn es auch an einer ausreichenden theoretischen Begründung noch mangelt, aufstellen? In solchen Fällen, welche in die Behandlung des Arztes in zwar schwerem, aber nicht unmittelbar lebensgefährlichem Zustande treten, wird man unbedenklich zuvörderst andere therapeutische Massnahmen, besonders den Arsenik versuchen können; erst wenn diese zu gar keinem Erfolge führen, oder wenn ihre An-

wendung unmöglich ist und die Krankheitserscheinungen deutlich progressiv sind, ist auch die Transfusion auszuführen. In allen Fällen schwerer Exacerbation, bei drohendem Collaps oder gar bei schon eingetretenem Coma kann die Anwendung der Transfusion als streng indiciert bezeichnet werden. Bei sorgfältiger Ausführung stehen ihr keine Bedenken entgegen; eine schädliche Wirkung, von den schnell vorübergehenden oben erwähnten Erscheinungen abgesehen, ist nach der vorliegenden Litteratur nicht beobachtet worden. (Über die Technik der Operation s. S. 29.)

3. Medicamentöse Behandlung. Die Arsentherapie.

Seitdem Byrom Bramwell im Jahre 1877 den Arsenik für die Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie empfohlen hat, ist dieses Medicament mehr als irgend ein anderes und in vielen Fällen als einziges verwendet worden und hat sich geradezu den Ruf eines specifischen Mittels gegen diese Krankheit erworben. Mit wenigen Ausnahmen schreiben alle Autoren ohne Rückhalt dem Arsenik das Hauptverdienst an den häufigen eclatanten Besserungen zu, deren Eintritt zeitlich mit der Anwendung des Mittels zusammenfällt. Padley hat zuerst eine grössere vergleichende Statistik über die Behandlung der Krankheit mit Eisen und anderen Mitteln einerseits, mit Arsen andererseits aufgestellt. Von 48 Fällen der progressiven perniciösen Anaemie aus der ersteren Gruppe starben 42, 2 blieben in Behandlung, bei dreien ist das Resultat nicht angegeben, einer wurde geheilt. Unter 22 mit Arsenik Behandelten sah Padley 16 „Heilungen“, 2 Besserungen, 4 Todesfälle. Fürbringer konnte von 57 mit Arsenik behandelten Patienten 4 relativ geheilt, 16 gebessert, 10 ungebessert entlassen, 27 starben.

Als über jeden Zweifel erhaben möchte ich aber trotz dieser Statistik den günstigen Einfluss des Arseniks auf die progressive perniciöse Anaemie nicht hinstellen. Denn einmal finden sich auch schon in der älteren Litteratur, vor Einführung des Arseniks die überraschenden Besserungen der Krankheit als „gar nicht selten“ erwähnt (Eichhorst); ferner sind gerade mehrere Fälle bekannt, wo der Umschwung in der Krankheit aus tiefem Coma erfolgte, ohne dass eine Arsendarreichung schon stattgefunden hatte (s. S. 162); und schliesslich kommt noch Schauman's Beobachtung in Betracht, dass von seinen Fällen von Bothriocephalus-Anaemie, nach Abtreibung des Bandwurmes, bei 18 mit Arsen behandelten Fällen die Blutregeneration nur unwesentlich schneller verlief als bei 12 ohne Arsen behandelten.

Besser als durch derartige statistische Versuche scheint mir der günstige Einfluss des Arseniks auf die progressive perniciöse Anaemie im Verlauf des einzelnen Falles und ganz besonders im Stadium der Re-

mission nachweisbar zu sein. Schon an anderer Stelle ist auf die grosse allgemeine Labilität dieses Zustandes hingewiesen worden, welche unter anderem in leicht eintretenden Änderungen des Blutbefundes sich ausdrückt: es stellt sich eine stärkere Poikilocytose ein, Megalocyten treten in einzelnen Exemplaren auf, punktierte Erythrocyten sind leichter zu finden. Diese Anomalieen verschwinden in der Regel innerhalb weniger Tage, wenn Arsen gegeben wird, und das Blutbild wird wieder so gut wie normal. Man gewinnt aus diesen Beobachtungen ganz bestimmt den Eindruck, als ob der Arsenik den Ausbruch eines Recidivs zu unterdrücken im stande wäre. — In diesem Sinne drückt sich Laache bezüglich des von Malthe beobachteten Falles bezeichnend aus: „Man hatte mit der Fowler'schen Lösung die Krankheit buchstäblich in seinen Händen."

Lange Zeit ist dem besonderen Einflusse des Arseniks auf den Krankheitsprocess der progressiven perniciösen Anaemie erheblicher Zweifel deswegen entgegengebracht worden, weil es an jeder ausreichenden theoretischen Begründung für die Heilerfolge fehlte, und weil im Gegenteil durch manche Untersucher (Stierlin) ein deletärer Einfluss des Arseniks auf das Blutgewebe festgestellt worden ist. Eine Beseitigung dieser Lücke ist durch eine neuere eingehende Arbeit von Bettmann angebahnt. Dieser Forscher hat zwar seine Untersuchungen auf die Natur der Arsenikvergiftung gerichtet und die von ihr herbeigeführten Veränderungen im Blute und Knochenmark studiert; aber wir können doch bestimmtere Anhaltspunkte, als bisher vorlagen, auch für die therapeutische Wirksamkeit des Arseniks daraus entnehmen.

Bettmann zeigte durch seine Versuche, dass die Wirkung toxischer Dosen des Arseniks aus zwei Componenten sich zusammensetzt: 1. Die in der Circulation befindlichen Blutkörperchen büssen an Resistenz ein und verfallen dadurch einem gesteigerten Untergange. 2. Aus dem Knochenmark werden junge Elemente von zweifellos erhöhter Widerstandsfähigkeit in einer über die Norm hinausgehenden Menge in den Kreislauf gebracht. Je grösser die angewandte Arsenikmenge ist, um so mehr überwiegt das zerstörende Moment, um so schwerer ist die durch das Gift erzeugte Anaemie. Man darf hieraus den Schluss ziehen, dessen sorgfältige experimentelle Bestätigung als eine dringende Aufgabe zu bezeichnen ist, dass bei Einführung von minimalen und langsam gesteigerten Giftmengen die Schädigung der im Kreislauf befindlichen Blutelemente nicht nur nicht völlig compensiert, sondern sogar noch übertroffen wird durch die Production und Einfuhr neuer Blutkörperchen. Eine Andeutung heilender Wirkung ergiebt sich schon aus Bettmann's Versuchen über die Wirkung des Arseniks auf die durch vorangehende Arsenbehandlung anaemisch gemachten Tiere. Vorübergehend erhöhte sich hier die Blut-

körperchenzahl, auch die Proportion der einzelnen Leukocytenformen näherte sich für eine kurze Frist wieder mehr normalen Werten.

Die bisher allgemein geübte Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie mit Arsenik wird deshalb auch weiterhin den Vorrang vor allen anderen Methoden behaupten. Für die praktische Anwendung des Mittels kommen bei dieser Krankheit dieselben Regeln in Betracht, welche allgemein giltig sind; vor allem sind demnach die Dosen ganz allmählich zu steigern. Man beginnt mit ganz kleinen Mengen: 0·5 *mg* Acidum arsenicosum pro dosi und 1·0 *mg* pro die, steigt von drei zu drei Tagen um 0·5, beziehungsweise 1·5 *mg*. Man kommt fast immer mit ziemlich geringen Dosen aus und braucht die officinelle Maximaldosis nur selten zu verwenden. Wenn das Medicament gut vertragen wird und die Besserung des Patienten herbeigeführt hat, so empfiehlt es sich, noch einige Wochen bei der höchsten erreichten Dosis stehen zu bleiben und ebenso allmählich, wie der Anstieg erfolgt war, die Mengen wieder zu verringern. Auch während der völligen Remission ist es ratsam, in derselben Weise immer wieder einmal Arsenik sechs bis acht Wochen lang zu geben. Erwähnt sei ferner die allgemein giltige Regel, Arsenikpräparate niemals bei leerem Magen zu geben.

Um die ganz allmähliche Steigerung durchführen zu können, empfiehlt sich am meisten die Darreichung in Tropfenform; das hierfür fast immer angewandte Präparat ist die Sol. Fowleri, von welcher 16 Tropfen 0·01 *g* acid. arsenicosi enthalten. Ziemssen empfiehlt die subcutane Injection des Liqu. Natrii arsenicosi, bei welchem sowohl die Verdauungsstörungen, als die bei der Injection des Kalisalzes eintretenden localen Ätzwirkungen sich eher vermeiden liessen. Von einer 1%igen Lösung des Natriumsalzes gibt Ziemssen anfänglich einmal täglich 0·25 cm^3, um allmählich bis 2·0 cm^3 pro die, in zwei Dosen verabfolgt, zu steigen; diese Menge = 0·02 Natrii arsenicosi entspricht der Maximaldosis der Sol. Fowleri pro die.

Ausserdem sind besonders für den längeren Gebrauch arsenhaltige Trinkwässer empfohlen worden. Nach v. Noorden entsprechen hiervon 1 *mg* Acid. arsenicos.:

8 cm^3 Roncegnowasser,
115 cm^3 Starkwasser von Levico,
165 cm^3 Guberquelle,
1050 cm^3 Schwachwasser von Levico.

Ein sehr unangenehmes, oft unbesiegbares Hindernis für die Anwendung des Arseniks geben seine Nebenwirkungen ab, welche in einer Überempfindlichkeit der Schleimhaut des Mundes und einem Gefühle des Wundseins im Schlund und Ösophagus bestehen, sowie in schweren Verdauungsstörungen: hochgradiger Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Brech-

neigung, Durchfällen — Erscheinungen, welche übrigens auch der progressiven perniciösen Anaemie selbst, ohne vorausgegangene Anwendung des Arsens, eigentümlich sind. Diese Symptome verlangen unbedingt, Abstand von der weiteren Verwendung des Medicamentes zu nehmen. Ein anderes Symptom, Ödeme der Augenlider und Extremitäten, welches der chronischen Einwirkung des Arsens zugeschrieben wird, kommt gleichfalls bei der progressiven perniciösen Anaemie als solcher vor. Im entsprechenden Falle muss man versuchsweise die Arsenbehandlung aussetzen, um zu entscheiden, ob diese die Erscheinung verschuldet hat.

In neuerer Zeit ist von verschiedenen Seiten die Cacodylsäure, eine organische Arsenverbindung, beziehungsweise das Na. cacodylicum, als ein sehr wirksames, aber von Nebenwirkungen freies Ersatzmittel des Arsens empfohlen worden. Nach Podalowski hat zuerst Prochorow die hervorragende tonisierende Wirkung dieses Medicamentes bei Phthisikern beobachtet; Gautier hat unter anderen Kranken auch bei Anaemischen sehr gute Erfolge von dem Mittel gesehen, welches in grossen Dosen und bei langdauernder Darreichung anstandslos vertragen wurde. Besondere Mitteilungen über Erfolge in der Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie sind mir bisher nicht bekannt geworden.

Über die Anwendungsweise dieses Mittels giebt Gautier an, dass er die subcutane Einführung jeder anderen vorziehe unter Benützung der Formel:

Acid. cacodylic. 5·0
Natr. bicarb. q. s. ad saturat.
add. Cocaïn. hydrochl. 0·08
Creosot gtt. V
Aq. dest. ad 100·0;

hiervon spritzt Gautier täglich 1 cm^3 ein; nach acht Tagen wird mit einer achttägigen Pause in der Darreichung begonnen und mit dieser Abwechslung monatelang fortgefahren.

Die Eisenbehandlung, von der schon die älteren Autoren bei der progressiven perniciösen Anaemie sich völlig im Stich gelassen sahen, wird in neuerer Zeit während des eigentlichen Status gravis der Krankheit wohl gar nicht mehr geübt. Der Haemoglobinreichtum der Erythrocyten, ferner das in den Organen so reichlich aufgestapelte Eisen zeigen, dass ein Eisenmangel, welcher zur Zufuhr dieses Metalles auffordern könnte, gar nicht existiert.

Nach eingetretener Remission werden bisweilen Eisenpräparate gereicht, entweder um noch den nicht zur Norm gediehenen Haemoglobinbestand zu vermehren, oder ganz allgemein als Tonicum. Litten giebt aber sogar an, von der Anwendung des Eisens bei der progressiven perniciösen Anaemie Schaden gesehen zu haben.

Auch der Verwendung des Phosphors und des Chinins, welche vor der Einführung des Arseniks von einigen Autoren versucht worden

ist, wird in der neueren Litteratur nicht anders als historisch Erwähnung gethan.

Honigmann hat in mehreren Fällen schwerer einfacher, bezw. progressiver perniciöser Anaemie die Kranken mit Sauerstoffinhalationen behandelt; nur bei einem Patienten schloss sich an dies Verfahren eine eclatante Besserung im subjectiven und objectiven Befinden, während bei den anderen keine Wirkung erkennbar war. Vielleicht wird der Umstand, dass durch die Fortschritte der Technik die Sauerstoffeinatmungen jetzt in sehr bequemer Form und zu geringen Preisen ermöglicht sind, dazu beitragen, dass diese Versuche in grösserem Umfange von neuem aufgenommen werden.

4. Diätetische und physikalische Behandlung.

Die wichtigste Vorschrift für die allgemeine Lebensweise des Kranken ist die der denkbar grössten Ruhe und Schonung. In den schweren Stadien der Krankheit zwingt den Patienten die hochgradige Muskelschwäche dazu, und er vermeidet von selbst jede Anstrengung; mit eintretender Besserung überschätzt der Kranke, wie die Genesenden überhaupt, sehr leicht seine Kräfte. Auch in den freien Intervallen soll der Patient mit der Inanspruchnahme seiner Muskelkraft nur eben bis an die Grenze der Ermüdung gehen. Jede dieses Mass überschreitende Anstrengung rächt sich in erster Reihe durch auftretende oder vermehrte Beschwerden von Seiten des Herzens und zieht eine nur langsam weichende allgemeine Mattigkeit nach sich.

Dasselbe Gebot der Schonung gilt für die geistige Sphäre; und ferner sollen seelische Erregungen, soweit es in der Macht des Arztes und der Umgebung steht, von dem Kranken auf das ängstlichste ferngehalten werden.

Die Patienten besitzen eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen extreme Temperaturen; sie frieren sehr leicht und müssen durch besonders warme Zimmertemperatur oder entsprechende Kleidung geschützt werden. Ebenso vertragen sie besonders hohe Temperaturen sehr schlecht, und sollen vermeiden, sich solchen auszusetzen.

Bei widerstandsfähigeren Kranken wird eine klimatische Behandlung angebracht sein. Specielle Erfahrungen über die Veränderung der Blutbeschaffenheit bei Kranken dieser Kategorie unter dem Einflusse der Höhenluft sind bisher noch nicht mitgeteilt; der Nachweis aber, dass unter dem Einflusse des Höhenklimas eine gesteigerte Blutproduction stattfindet, kann als erbracht angesehen werden und ist Ver-

anlassung genug, geeignete Patienten, zumal in der heissen Jahreszeit, in mittlere Höhen — etwa 800—1000 *m* — zu bringen. Die schnelle Erschlaffung, welcher die Patienten bei höheren Temperaturen verfallen, lässt einen Aufenthalt im südlichen Klima nicht als geeignet erscheinen. Zu einem Aufenthalte an der See geht dem Kranken die bei ungünstiger Witterung notwendige Widerstandsfähigkeit ab.

Sehr zweckmässig erschien mir bei einigen Patienten während der lange andauernden Remissionen eine regelmässige allgemeine Massage des Körpers. Sie giebt ein Gegengewicht gegen die aufgezwungene Muskelunthätigkeit ab und ist entschieden anzuraten, wo Neigung zu Oedembildung besteht.

Die Ernährung des Kranken bereitet oft grosse Schwierigkeiten. In schweren Stadien macht es das Erbrechen und der absolute Widerwillen gegen jede Nahrung oft unmöglich, solche in nennenswerter Menge einzuführen. Hat das Erbrechen nachgelassen, so muss man in den ersten Tagen darauf mit äusserster Vorsicht in der Auswahl der Nahrung verfahren und sich auf häufige Darreichung geringer Mengen flüssiger Kost beschränken. Am besten wird in der Regel noch Milch vertragen oder Mischungen von Milch mit Kaffee, Thee, Cacao; ferner Gries-, Reis-, Schleim-, Leguminosensuppen. Stärkere Reizmittel: Alkoholica, starke Aufgüsse von Thee oder Kaffee, selbst concentrierten Fleischsaft vertragen die Patienten in der Regel gar nicht. Ganz allmählich sind in den Speisezettel — ähnlich wie nach anderen schweren Magendarmstörungen — feste Speisen aufzunehmen.

Eine sehr häufige Erscheinung ist ein selbst bei vorgeschrittener Reconvalescenz noch immer sehr starker Widerwillen gegen Fleisch. Man muss und kann demselben Rechnung tragen und die Kranken auf eine vorwiegend vegetabilische Kost beschränken, die in der That in neuerer Zeit auch vielfach gerade für anaemische Zustände empfohlen worden ist. Hat man die pflanzliche Ernährung einige Wochen durchgeführt, — bei der dem Kranken auferlegten Schonung der Kräfte kann man selbst mit rein vegetabilischer Kost den Ansprüchen des Körpers vorübergehend genügen, — so äussert der Kranke bald von selbst wieder den Wunsch, seinen Mahlzeiten auch Fleisch hinzugefügt zu sehen.

Mit der vorübergehend vegetabilischen Ernährung tritt man nach Neusser am besten auch der gesteigerten Darmfäulnis entgegen, so dass man damit vielleicht für manche Fälle geradezu eine causale Behandlung inauguriert.

Die Behandlung besonderer Zwischenfälle der Erkrankung, z. B. der collapsähnlichen Zustände, weicht nicht von der derselben Erscheinungen aus anderen Ursachen ab.

i) Das Wesen der progressiven perniciösen Anaemie.

In den einzelnen vorangegangenen Capiteln über die Ätiologie, die Pathogenese, das klinische Bild und die pathologische Anatomie der progressiven perniciösen Anaemie ist die Frage über das Wesen derselben schon vielfach gestreift worden. Wenn wir zum Schlusse den Versuch machen wollen, auf Grund des mitgeteilten thatsächlichen Materials zu exacten Vorstellungen über das Wesen und den eigentlichen Ausgangspunkt der pathologischen Veränderungen zu gelangen, so müssen wir uns der einleitenden Worte dieses Buches erinnern, dass eine Anaemie nur zu stande kommen kann: *a)* durch ungenügende Blutneubildung oder *b)* durch eine Steigerung des Blutverbrauches oder *c)* durch ein Zusammentreffen dieser beiden Factoren.

Eine schwere Störung der Blutneubildung, ausgedrückt durch die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes, haben wir als das wichtigste Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie kennen gelernt, so dass wir überhaupt den Begriff der Krankheit im wesentlichen daran geknüpft haben.

Ein gesteigerter Zerfall der roten Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie wird durch die fast ausnahmslos bei Lebzeiten erkennbare abnorm hohe Hydrobilirubinurie, sowie durch den Befund der Siderosis in einzelnen Organen der Verstorbenen bewiesen. Ob das Fehlen der Siderosis in einigen seltenen Fällen anzeigt, dass hier ein gesteigerter Zerfall nicht stattgefunden hat, oder ob die Zerfallsproducte in einem späteren Stadium etwa eine andere Verwertung erfahren haben, können wir nicht entscheiden. Immerhin lässt sich die Annahme, dass in einigen wenigen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie ein erhöhter Zerfall des Blutgewebes nicht vorliegt, nicht völlig von der Hand weisen.

Welche Bedeutung haben nun diese beiden Factoren in der Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie? Sind wir berechtigt, in einem derselben, entweder in der Knochenmarkdegeneration oder in der erhöhten Blutconsumption, den Ausgangspunkt für die anderen der Krankheit eigenthümlichen Erscheinungen zu sehen?

Wir werden am wenigsten uns in Irrwege zu verlieren Gefahr laufen, wenn wir bei der Beantwortung dieser Frage in erster Reihe die Form der progressiven perniciösen Anaemie heranziehen, deren Ätiologie wir genau kennen, über deren Pathogenese wir uns wohlbegründete Vorstellungen machen können, und deren gesamte Symptomatologie wohl erforscht ist.

Wir haben gesehen, dass wir genöthigt und berechtigt sind, die Fähigkeit des Bothriocephalus, eine ausgesprochene progressive perniciöse

Anaemie zu erzeugen, einem specifischen Gifte zuzuschreiben. Dass dieses Gift blutzerstörende Wirkungen besitzt, kann jedoch nicht entscheidend für die Entstehung der besonderen Form der Anaemie sein, denn die klinischen Erfahrungen und das Experiment belehren uns durch unendlich viele Beispiele, dass selbst lange fortgesetzte Blutzerstörungen, welche unmittelbar das Leben zu gefährden geeignet sind, in den weitaus meisten Fällen zu einer einfachen Anaemie schwersten Grades, aber nicht zu einer progressiven perniciösen Anaemie führen. Wenn also neben dem erhöhten Blutzerfall noch Störungen der Blutneubildung auftreten, so sind letztere ebenso direct auf den Einfluss des Wurmgiftes zurückzuführen als der erstere; die Anomalie der Blutbildung und der gesteigerte Blutkörperchenzerfall sind also coordinierte Folgezustände derselben Ursache. A priori können wir uns im Hinblick auf ähnliche bei der Besprechung der Arsenvergiftung erwähnte Erscheinungen denken, dass die Bothriocephalusvergiftung — sit venia verbo — unter besonderen Umständen nur eine dieser beiden Wirkungen ausübt. Diese Möglichkeit wird bewiesen dadurch, dass wir noch weitere Veränderungen im Körper kennen gelernt haben, welche wir nur als directe Schädigung durch das Gift und nicht etwa als eine Folge der Anaemie ansehen durften: die Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und die Degenerationen im Bereiche des Centralnervensystems. Auch diese Folgezustände treten nicht regelmässig in jedem Falle der toxischen Einwirkung des Bothriocephalus auf, sondern in einem Falle begegnen wir der einen Läsion, in einem zweiten der anderen, in einem dritten beiden gemeinsam, und wieder andere sind völlig frei davon. Ob für diese Verschiedenheiten der Wirkung gewisse Modificationen des Giftes verantwortlich zu machen sind oder eine besondere Prädisposition der betreffenden Organe, also des Blutes, des Knochenmarkes, der Magendarmschleimhaut und der Nervensubstanz, darüber wissen wir vorläufig noch gar nichts.

Ist es nun statthaft, diese aus den Erfahrungen über die Bothriocephalus-Anaemie abgeleitete Anschauung auch auf andere Formen der progressiven perniciösen Anaemie zu übertragen? Das Experiment lässt uns zur Lösung dieser Frage noch gänzlich im Stich. Wir haben es zwar in der Hand, durch fortgesetzte Blutentziehungen, durch Inanition, durch Infectionen und Intoxicationen Anaemieen allerschwersten Grades zu erzeugen, aber das Bild derselben gleicht immer nur dem einer einfachen Anaemie. Auch mit den eigentlichen Blutgiften, welche die roten Blutkörperchen in der Bahn direct zerstören, können wir keine progressive perniciöse Anaemie erzeugen, sondern nur Blutbilder gewinnen, welche die Combination der einfachen Anaemie und der Haemoglobinaemie zeigen, indem sie gekennzeichnet sind durch Normo- und Mikrocyten, Normo-

blasten und haemoglobinaemische Innenkörper. — Wenn wir also aus der klinischen Erfahrung wissen, dass häufig Fälle von progressiver perniciöser Anaemie unzweifelhaft auf die erwähnten Ursachen zurückzuführen sind, so müssen wir eingestehen, dass wir das Moment, welches den Umschlag der einfachen Anaemie in eine progressive perniciöse bedingt, nicht kennen.

Noch weniger sind wir im stande, die Pathogenese der kryptogenetischen Fälle von progressiver perniciöser Anaemie zu erklären. Die bekanntesten Theorieen, die bisher über die Entstehung dieser Formen und die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie überhaupt aufgestellt sind (Hunter, Silbermann, Stockman), laufen alle auf die Erklärung der Krankheit durch gesteigerten Blutzerfall hinaus und unterscheiden sich von einander nur durch die Art, wie sie das Zustandekommen der Blutzerstörung deuten. Dass jedoch damit im besten Falle nur eine einzelne Erscheinung der progressiven perniciösen Anaemie, nicht aber das charakteristische Merkmal der Krankheit erklärt ist, geht aus den früheren Darlegungen zur Genüge hervor.

Auch für das umgekehrte Abhängigkeitsverhältnis der abnormen Blutneubildung und der erhöhten Blutconsumption, in dem Sinne, dass die erstere weniger widerstandsfähige Elemente produciere, welche einem schnelleren Untergange anheimfallen, ist ein Beweis bisher nicht erbracht.

Aus diesen Gründen und aus der Analogie mit den viel durchsichtigeren Verhältnissen bei der Bothriocephalus-Anaemie neigen wir am meisten zu dem Schlusse, dass die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes, das wichtigste Merkmal der progressiven perniciösen Anaemie, weder die Ursache, noch die Folge des erhöhten Blutverbrauches ist, dass beide vielmehr die Folge einer gemeinsamen Ursache sind. Als diese Ursache werden wir, so lange wir für eine andere Entstehung der megaloblastischen Knochenmarkdegeneration als die toxogene keine Anhaltspunkte haben, die Bildung von Giften ansehen, welchen die Fähigkeit, in dieser specifischen Weise das Knochenmark zu beeinflussen, zukommt. Solcher Gifte gibt es zweifellos eine grosse Anzahl, wie in dem Abschnitt über die Pathogenese auseinanderzusetzen versucht ist; und die grosse Mannigfaltigkeit der progressiven perniciösen Anaemie, wie sie in ihrer Entstehungsweise und ihren Erscheinungsformen sich ausprägt, erklärt sich zur Genüge daraus, dass in den zahlreichen Fällen ganz verschiedene Giftkörper zur Wirkung kommen, welchen vielleicht nur die eine Fähigkeit, das Knochenmark megaloblastisch entarten zu lassen, gemeinsam ist.

Wollen wir uns nun die Folgen vergegenwärtigen, welche die megaloblastische Entartung des Knochenmarkes haben muss, so erinnern wir

uns der schon an verschiedenen Stellen betonten Unterschiede zwischen der megaloblastischen und normoblastischen Bluterneuerung. Im Vergleich zur letzteren stellt nach Ehrlich die erstere einen höchst unzweckmässigen Vorgang dar, der die dem Körper in seinem Blutbestande zugefügten Verluste nicht zu compensieren vermag. Die Folge davon ist, dass alle Erscheinungen der einfachen Anaemie bei der progressiven perniciösen Anaemie in ganz besonderer Intensität auftreten, und hierin liegt der perniciöse Charakter der Krankheit begründet.

Litteratur.*)

Ahlfeld, Lehrbuch der Geburtshilfe. Leipzig 1898.

Alexandrow, Zur Lehre von hochgradigen Blutverlusten. Wratsch 1891.

Askanazy, Über den Wassergehalt des Blutes und Blutserums bei Kreislaufstörungen, Nephritiden, Anaemieen und Fieber. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1897, Bd. 49. (Litteratur!)

— Über Bothriocephalus-Anaemie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 27.

— Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

Baelz, Über einige neue Parasiten des Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1883, Nr. 16.

Barclay, Death from anaemia. Citiert nach Eichhorst.

Bauer, Über die Zersetzungsvorgänge im Tierkörper unter dem Einflusse von Blutentziehungen. Zeitsch. f. Biologie, Bd. 8, 1872.

Barrs, A case of idiopathic pernicious anaemia, in which arsenical palsy had been induced treated by bone marrow. British med. Journal 1895, Bd. 1, S. 358.

Becquerel und Rodier, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustande. (Übers. von Eisenmann.) Erlangen 1845.

Béhier, citiert nach Laache.

Bernheim, Observations d'anémie pernicieuse progressive puerperale. (Citiert nach Hayem.)

Bettmann, Über den Einfluss des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Beitrag zur patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie, Bd. 23, 1898.

Bianchi-Mariotti, Wirkung der löslichen Producte der Mikroorganismen auf die Isotonie und den Haemoglobingehalt des Blutes. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 36.

Bierfreund, Über den Haemoglobingehalt bei chirurgischen Erkrankungen, mit besonderer Rücksicht auf den Wiederersatz von Blutverlusten. Archiv f. klin. Chirurgie 1891, Bd. 41.

Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Litteraturangabe!)

Birch-Hirschfeld, Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

Birulja, Zur Frage über Veränderungen des Centralnervensystems bei progressiver perniciöser Anaemie. Wratsch 1894. Referat: Neurolog. Centralbl. 1894.

Blaschko, Mitteilung über eine Erkrankung der sympathischen Geflechte der Darmwand. Virchow's Archiv 1883, Bd. 94.

Boas, Zur Kenntnis der sogenannten Cardialgieen bei Anaemie. Zeitschr. f. prakt. Ärzte 1897, Nr. 8.

*) Vgl. die Anmerkung zur Litteratur in Teil I.

Boedecker und Juliusburger, Casuistischer Beitrag zur Kenntnis der anatomischen Befunde bei spinaler Erkrankung mit progressiver Anaemie. Archiv f. Psychiatrie, Bd. 30, Heft 2.

K. Bohland, Über die Eiweisszersetzung bei der Ankylostomiasis. Münchener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 46.

Botkin, citiert nach Schauman.

Bouchard, Actions vasomotrices des produits bactériens. Compt.-rend. de l'Académie 1891, II, S. 524.

Bowmann, On the association of disease of the spinal cord with pernicious anaemia. Brain 1894.

Byrom Bramwell (citiert nach Padley).

Brandenburg, Über die Alkalescenz des Blutes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1899, Bd. 36.

Brasch, Demonstration von Rückenmarkspräparaten, Verein f. innere Medicin, Bd. 17, 1897/98.

Breitenstein, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Fieberkranker. Archiv f. experiment. Pharmakologie 1896, Bd. 37.

Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Faeces bei Wurmkranken. Münchener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.

Bunge, Über die Eisentherapie. XIII. Congress f. innere Medicin 1895.

Buntzen (norwegisch), citiert nach Laache.

Charrin et Gley, Nouvelles recherches sur l'action des produits sécrètes par le bacille pyocyanique sur le système vasomoteur. Arch. de Phys. norm. et path. 1891, S. 146.

Coenen, Über die Salze des menschlichen Blutserums. Inaugural-Dissertation. Berlin 1897.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I u. II. Berlin 1877.

— Erkrankung des Knochenmarkes bei perniciöser Anaemie. Virchow's Archiv 1876, Bd. 68.

Curschmann, Gelatine-Injectionen zur Behandlung von Aneurysmen. Münchener medic. Wochenschr. 1899, Nr. 11, S. 370.

Curtin, Nervous shock as a cause of pernicious anaemia. Philadelph. Med. Times 1885.

Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Kobert's Arbeiten, VII, 1891, citiert nach v. Noorden.

Dana, Subacute combined sclerosis of the spinal cord. Journal of mental and nervous disease. 1899.

Davezac, Injections hypodermiques de sérum gélatiné contre l'hémoptysie des tuberculeux. La Semaine Médic. 1899, Nr. 1.

Dieballa und Ketly, Über die Wechselbeziehung von Albuminurie, Hydraemie und Hydrops bei Brightikern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1898, Bd. 51.

— Über den Einfluss des Haemoglobingehaltes und die Zahl der Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.

— Beitrag zur Therapie der progressiven perniciösen Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 31.

Dorn, Blutuntersuchungen bei perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1891.

Drummond, A case of pernicious anaemia treated with bone marrow. Brit. Med. Journ. 1895, Bd. 1, S. 1085.

Duncan, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose. (Citiert nach v. Noorden.)

Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N. F. 135.

Eckert, Ein Fall von Bandwurmanaemie. Petersburger medic. Wochenschr. 1893.

Eger, Über die Regeneration des Blutes und seiner Componenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Processe. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897, Bd. 32.

P. Ehrlich, De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni und 9. December 1880.

P. Ehrlich, Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

— Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

— Beobachtungen über einen Fall von perniciöser progressiver Anaemie mit Sarkombildung. — Beiträge zur Lehre von der acuten Herzinsufficienz. Charité-Annalen 1878, Bd. 5.

— Über einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarkes, Charité-Annalen 1888, Bd. 13.

Eichhorst, Die progressive perniciöse Anaemie. Leipzig 1878.

Eisenlohr, Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anaemie und Rückenmarkserkrankung. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, Nr. 49.

J. E. G. van Emden, Bijdragen tot de Kennis von het bloed. Leiden 1896.

C. S. Engel, Über embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin zu Berlin 1899, Bd. 18.

Engelsen, citiert nach Schauman.

J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Ernst, Einige Fälle von Ankylostomiasis nebst Sectionsbefunden. Deutsche medic. Wochenschr. 1888, Nr. 15.

Ewald, Über eine unmittelbar lebensrettende Transfusion bei schwerster chronischer Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 45, und 1896, Nr. 10.

Fede, Di un caso di anemia perniciosa u. s. w. Referat: Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1875, Nr. 45.

Feis, Experimentelles und Casuistisches über den Wert der Kochsalzwasserinfusion bei acuter Anaemie. Virchow's Archiv 1894, Bd. 138.

S. Fenwick, Lecture on atrophy of the stomach. The Lancet 1877, July.

W. Fenwick, Über den Zusammenhang einiger krankhafter Zustände des Magens mit anderen Organerkrankungen. Virchow's Archiv 1889, Bd. 118.

Ferrand, Sur un cas d'anémie grave dite essentielle. Citiert nach Eichhorst.

Finkelstein, Ein Fall von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Charité-Annalen, Bd. 22.

F. Fischel und Adler, Zur Kenntnis der perniciösen Anaemie. Zeitschr. f. Heilkunde 1893, Bd. 14.

Fischl, Über einige Ursachen von transitorischer Albuminurie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1881, Bd. 29.

Flügge, Grundriss der Hygiene. Leipzig 1889.

E. Fränkel, Über eine bisher nicht beschriebene Veränderung der Augenmuskeln bei progressiver perniciöser Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 20.

Frankenhäuser, Über die Ätiologie der perniciösen Anaemie. Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1883.

E. Freund, Die Gerinnung des Blutes. v. Limbeck's Grundriss der klin. Pathologie des Blutes 1896.

Fürbringer, Discussion zum Referat: Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1891, Bd. 26.

G. Gaertner und F. Römer, Über die Einwirkung von Tuberculin und anderen Bakterienextracten auf den Lymphstrom. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 2.

Gaule, Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungscanal. Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 19.

— Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 24.

Gautier, Cacodylsäure und ihre Salze. Revue de Therap. méd.-chir. 1. Juli 1899. Referat: Deutsche Medicinal-Ztg. 1899, Nr. 71.

Geelmuyden, Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben. Virchow's Archiv 1886, Bd. 105.

Gilbert et Garnier, De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 27.

Glaevecke, Über subcutane Eiseninjectionen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1883, Bd. 17.

Goebel, Rückenmarksveränderungen bei perniciöser Anaemie. Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 1898.

Gottlieb, Ein Fall von echter perniciöser progressiver Anaemie mit praemortaler Leukocytose. Wiener medic. Blätter 1886, Nr. 17.

Graeber, Zur klinischen Diagnostik der Chlorose. Therapeut. Monatshefte 1887.

Gram, citiert nach Schauman.

Grassi, L'Union médicale 1897. Citiert nach Laache.

E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.

— Untersuchungen über den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Zusammensetzung des menschlichen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 48.

— Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 32.

— Über körnige Degeneration der roten Blutzellen. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 36.

P. Grawitz, Maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befunde bei Fällen von perniciöser Anaemie. Virchow's Archiv 1879, Bd. 76.

Gürber, Über den Einfluss grosser Blutverluste auf den respiratorischen Stoffwechsel. Sitzungsber. d. phys.-anatom. Gesellsch. Würzburg 1892 (7. Mai).

Gusserow, Über hochgradigste Anaemie Schwangerer. Archiv f. Gynaekologie 1871.

Gumprecht, Leucocytenzerfall im Blute bei Leukaemie und schweren Anaemieen. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin, Bd. 57, 1896.

Haarth, Zur Ätiologie und Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie. Inaugural-Dissertation. Jena 1896.

Habermann, Hämorrhagieen im Labyrinth infolge von perniciöser Anaemie. Prager medic. Wochenschr. 1890, Nr. 39.

Winf. S. Hall, Über die Resorption des Carneferrins. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abteilung 1894. (Litteratur!)

— Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abteilung 1896.

Hallervorden, Über anaemische Sprachstörung. Archiv für Psychiatrie 1896, Bd. 25.
Hamburger, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physik. Chemie 1878, Bd. 2; 1880 Bd. 4.
A. Hammerschlag, Über Blutbefunde bei Chlorose. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 27.
— Über Hydraemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
— Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. klin. Medicin 1891, Nr. 44.
Hari, Über Eisenresorption im Magen und Duodenum. Archiv f. Verdauungskrankheiten 1898, Bd. 4.
Häusermann, Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1897, Bd. 23.
G. Hayem, Du sang. Paris 1889.
— Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. Académie des sciences. 23. Nov. 1896. (Sem.-médic.)
— De l'infiltration granuleuses des Polynucléaires. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 18.
— Des altérations des globules blancs dans la chlorose. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 1.
Heidenhain, citiert nach Panum.
Heineke, Blutung, Blutstillung, Transfusion. Stuttgart 1885.
Henrot, Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse progressive (citiert nach Hayem).
H. Herz, Die Störungen des Verdauungsapparates als Ursache und Folge anderer Erkrankungen. Berlin 1898.
Max Herz, Blutkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 133.
Hirschberg, Über Erblindung nach Blutverlust. Zeitschr. f. Augenheilkunde 1892, Bd. 16.
H. Hochhaus und H. Quincke, Über Eisenresorption und -Ausscheidung im Darmcanal. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1896, Bd. 37.
F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.
A. Hofmann, Über Eisenresorption und -Ausscheidung im menschlichen und tierischen Organismus. Virchow's Archiv 1898, Bd. 151.
Honigmann, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung von Sauerstoffeinatmungen auf den Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 19, 1891.
Hoppe-Seyler, Über die Einwirkung des Tuberculins auf die Gallenfarbstoffbildung. Virchow's Archiv 1892, Bd. 128.
v. Hösslin, Über den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münchener medic. Wochenschr. 1890, Nr. 38 u. 39.
— Über Ernährungsstörungen infolge Eisenmangels in der Nahrung. Zeitschr. f. Biologie 1882, Bd. 18.
Huber, Einige Bemerkungen über die klinische Bedeutung von Ascaris lumbricoides. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1870, Bd. 7.
Hünerfauth, Einige Versuche über traumatische Anaemie. Virchow's Archiv, Bd. 76.
Hunter, Observations on the urine in pernicious anaemia. The Practitioner 1889, Bd. 13.
Jacob und Moxter, Über Rückenmarkserkrankungen und -Veränderungen bei tödtlich verlaufenden Anaemieen. Archiv f. Psychiatrie 1899, Bd. 32.
v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.
— Über den Stickstoffgehalt der roten Blutzellen des gesunden und kranken Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24.
— Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. Citiert nach v. Noorden.

Immermann, Allgemeine Ernährungsstörungen. Ziemssen's Handbuch d. spec. Pathologie u. Therapie Bd. 13, 2. Hälfte, 1879.

A. Jolles, Über die Bedeutung der Eisenbestimmung im Blute. Wiener klin. Rundschau 1899, Nr. 14—16.

Israel, Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berliner klin. Wochenschr. 1890.

Jürgens, Über eine eigentümliche Erkrankung des Darmes. Verhandl. d. Berliner medic. Gesellsch. 1880/81, S. 96.

— Über Atrophia gastrointestinalis progressiva. Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 23.

Jürgensen, Discussion zu Lichtheim's Vortrag. VI. Congress f. innere Medicin 1887.

Klebs, Discussion zum Referat „Über schwere anaemische Zustände". XI. Congress f. innere Medicin 1892.

St. Klein, Die Regenerationsfähigkeit des Organismus bei den verschiedenen Varietäten der Anaemie. Wiener medic. Presse 1896, Nr. 28.

G. Klemperer, Untersuchungen über Stoffwechsel und Ernährung in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medicin 1889, Bd. 16.

Knies, Grundriss der Augenheilkunde, II. Theil. Wiesbaden 1893.

M. Koch, Über Veränderungen am Magen und Darm bei der perniciösen Anaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.

Kolisch, Zur Frage der posthaemorrhagischen Azoturie (speciell beim Ulcus ventriculi). Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 26.

A. v. Koranyi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897/98, Bd. 33 u. 34.

Kraus und Chvostek, Über den Einfluss von Krankheiten, besonders von anaemischen Zuständen, auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 22.

Krebs, Klinisch-haematologische Studien über perniciöse Anaemie und über einen Fall von lymphatischer Leukaemie. Inaugural-Dissertation, Berlin 1892.

Kunkel, Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflüger's Archiv 1895, Bd. 61.

Kussmaul und Maier, Zur pathologischen Anatomie des chronischen Saturnismus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1872, Bd. 9.

S. Laache, Die Anaemie. Christiana 1883.

— Über die Behandlung der Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1891, Nr. 5.

A. Lazarus, Blutbefund bei perniciöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin; Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 23.

G. Lazarus, Multiple Sarkome mit perniciöser Anaemie und gleichzeitiger Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1890.

Leichtenstern, Einiges über Ankylostoma duodenale. Deutsche medic. Wochenschr. 1887, Nr. 26—32.

— Ankylostoma duodenale. Wiener klin. Rundschau 1898, Nr. 23—27.

— Progressive perniciöse Anaemie bei Tabikern. Köln. ärztl. Verein 1893; Deutsche medic. Wochenschr. 1894.

Lenoble, Caractères séméiologiques du caillot et du sérum. Paris (Steinheil) 1898.

L. Lesser, Transfusion und Autotransfusion. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, Nr. 86, 1874.

L. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 2. Aufl., Berlin 1893.

Leyden, Über chronische Myelitis und die Systemerkrankungen im Rückenmark. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.

Lichtheim, Zur Kenntnis der perniciösen Anaemie. VI. Congress f. innere Medicin 1887.

v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl., Jena 1896.
— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1896, Nr. 33.
Lipmann-Wulf, Über Eiweisszersetzung bei Chlorose. Inaugural-Dissertation. Berlin 1892.
Litten, Über einen in medulläre Leukaemie übergehenden Fall von perniciöser Anaemie, nebst Bemerkungen über letztere Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 19/20.
— Zur Pathologie des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1883, Nr. 27.
— Behandlung der Bluterkrankungen und der haemorrhagischen Diathese. Penzoldt-Stintzing's Handbuch der spec. Therapie, Jena 1895.
Litten und Orth, Über Veränderungen des Markes im Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 51.
A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 41.
— Über die Alkalescenzverhältnisse des menschlichen Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. d. medic. Wochenschr. 1894, Nr. 45.
Lubarsch, s. Martius.
Lussana, Contributo alla pathogenezi dell' anemia da anchilostomiasi. Riv. clin. 1890. (Citiert nach Leichtenstern.)
Luzet, Étude sur les anémies de la première enfance. Paris 1891. (Citiert nach Schauman.)
Lyon, Blutkörperchenzählungen bei traumatischer Anaemie. Virchow's Archiv, Bd. 84, 1881.
Lyonnet, De la densité du sang. Paris 1892.
Macallum, On the absorption of iron in the animal body. Journ. of Phys. 1894, Bd. 16.
Malassez, Recherches sur l'anémie saturnine. Gaz. méd. de Paris 1874.
Manasseïn, Chemische Beiträge zur Fieberlehre. Virchow's Archiv 1872, Bd. 55.
Manz, Veränderungen in der Retina bei Anaemia progressiva perniciosa. Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1875, Nr. 40.
Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
Martius (und Lubarsch), Achylia gastrica. Leipzig und Wien 1897.
Matterstock, Missbildung der Mitralklappe. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 19.
Maydl, Über den therapeutischen Wert der Salzwasserinfusion. Wiener medic. Jahrbuch 1887.
v. Mering, Über rectale Wasserzufuhr in Magenkrankheiten und bei allgemeinem Wasserbedürfnis des Körpers. Therapie d. Gegenwart 1899, Heft 4.
Minnich, Zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892/93.
Monti und Berggrün, Die chronische Anaemie im Kindesalter. Leipzig 1892.
Muir, On the changes in the bone marrow in pernicious anaemia. Journ. of Pathologie and Bacteriologie, Februar 1894.
Fr. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Medicin 1889, Bd. 16.
— Zur Ätiologie der perniciösen Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 14.
H. F. Müller, Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51.
H. Müller, Die progressive perniciöse Anaemie. Zürich 1877.

Neubecker, Bothriocephalus-Anaemie ohne Bothriocephalen. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1898.

E. Neumann, Über das Verhalten des Knochenmarkes bei progressiver perniciöser Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 47.

H. Neumann, Zur Frage über die Beziehungen zwischen Tabes und Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 43.

Neusser, Über Anaemieen mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. Wiener medic. Presse 1890, Nr. 6.

Niepraschk, Casuistische Beiträge zu dem Auftreten der alimentären Glycosurie bei verschiedenen Krankheiten. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.

Nonne, Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten 1893, Bd. 25.

— Weitere Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe letaler Anaemieen beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1895, Bd. 6.

v. Noorden, Die Bleichsucht. Dieses Handbuch, Bd. 8, 2. Teil. Wien 1897.

— Untersuchungen über schwere Anaemieen. Charité-Annalen 1892, Bd. 17.

— Neuere Arbeiten über Hydrobilirubinurie. Zusammenfassendes Referat. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 22.

— Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

Nothnagel, Lymphadenia ossium. Internat. klin. Rundschau 1891. (Citiert nach Epstein.)

— Cirrhotische Verkleinerung des Magens und Schwund der Labdrüsen unter dem klinischen Bilde der perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1879, Bd. 24.

— Ernährungstherapie bei Anaemie, Chlorose u. s. w. v. Leyden's Handbuch, Leipzig 1899.

Oppenheimer, Über die praktische Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutkörperchenzählers und Haemoglobinometer. Deutsche medic. Wochenschr. 1889, Nr. 42—44.

Oré, citiert nach Haarth.

Padley, Idiopathic (progressive pernicious) Anaemia and successful treatment. Lancet 1883, 10. und 17. November.

Paechtner, Über progressive perniciöse Anaemie. Inaugural-Dissertation. Würzburg 1894.

Panum, Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition. Virchow's Archiv 1864, Bd. 29. (Ältere Litteratur!)

Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.

Peiper, Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 48.

Pepper und Stengel, Der gastrointestinale Ursprung der perniciösen Anaemie. Congress f. innere Medicin 1896, Bd. 14.

Perl, Über den Einfluss der Anaemie auf die Ernährung des Herzmuskels. Virchow's Archiv 1873, Bd. 59.

Perles, Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.

Petrone, Sulla natura infettiva dell'anemia perniciosa di Biermer. Lo Sperimentale 1884, Bd. 53.

A. Plehn, Über Tropenanaemie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfection. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 28—30.

Plümecke, 13 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Göttingen 1892.

Podalowsky, Über die therapeutische Verwendung der Cacodylsäure. Wratsch 1899, Nr. 19. Referat: Deutsche Medicinal-Ztg. 1899, Nr. 56.

Poljakow, Die Gelatine als Haemostaticum. Petersburger medic. Wochenschr. 1898. Nr. 64. Litteratur-Beilage.

Ponfick, Über Fettherz. Berliner klin. Wochenschr. 1873, Nr. 1 u. 2.

Quincke, Albuminurie nach Blutverlust. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1882, Bd. 30.

— Über perniciöse Anaemie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge 1876, Nr. 100.

— Weitere Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 20.

— Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1880, Bd. 25 und 27.

— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1883, Bd. 33.

— Über Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N. F. 129. Litteratur! 1895.

Redlich, Über einige toxische Erkrankungen der Hinterstränge des Rückenmarkes. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896.

G. Reyher, Beiträge zur Ätiologie und Heilbarkeit der perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1886, Bd. 39.

Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892. Litteratur!

Rindfleisch, Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anaemie. Virchow's Archiv 1890, Bd. 121.

Ritter und Hirsch, Über die Säuren des Magensaftes und deren Beziehung zum Magengeschwür bei Chlorose und Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 13.

Roger et Josué, Des modifications histologiques et chimiques de la moëlle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. Compt.-rend. de la société de biologie 1899, Nr. 11.

Rosenstein, Ein Fall von perniciöser Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 9.

Rothmann, Über die transitorische Erblindung bei Uraemie. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 30.

— Die primären combinierten Strangerkrankungen des Rückenmarkes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1895, Bd. 7.

Sahli, Zur Diagnose und Therapie anaemischer Zustände. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1886, Nr. 20.

Sandoz, Beitrag zur Pathologie und Therapie der perniciösen Anaemie. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1887, Nr. 17.

Sasaki, Über Veränderungen in den nervösen Apparaten der Darmwand bei perniciöser Anaemie und bei allgemeiner Atrophie. Virchow's Archiv 1884, Bd. 96.

Scagliosi, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Centralnervensystems bei der acuten Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 20.

Schapiro, Heilung der perniciösen Anaemie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 13.

O. Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.

Schauman und Tallqvist, Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurmes. Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 20.

Schauman und v. Willebrand, Einige Bemerkungen über die Blutregeneration bei der Chlorose. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.

Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Haemoglobins bei neugeborenen Kindern unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilkunde 1890, Bd. 11.

R. Schmaltz, Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. Leipzig 1896.

Schmidt-Rimpler, Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhange mit anderen Krankheiten. Dieses Handbuch, Bd. 21. 1898.

Schönborn, Allgemeine chirurgische Behandlung der Erkrankungen des Blutes u. s. w. Penzoldt-Stintzing's Handbuch der speciellen Therapie, Jena 1895.

Schoenenberger, Der Einfluss des Lichtes auf den tierischen Organismus, nebst Untersuchungen über Veränderungen des Blutes bei Lichtabschluss. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.

Schücking, Über die Transfusion mit Natriumsaccharatlösungen. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 19.

Schüle, Beiträge zur Kenntnis perniciöser Anaemieen. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie 1875, Bd. 32.

Schumann, Über einen Fall progressiver perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1875, citiert nach Eichhorst.

Senator und Fr. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Archiv 1893, Bd. 131. Suppl.

Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anaemieen. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 29 u. 30.

Sinkler and Eshner, Three cases of essential anaemia in one family. Amer. Journ. of med. science 1896.

Stahel, Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virchow's Archiv 1881, Bd. 85.

Stern, Über Desinfection des Darmcanales. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten 1892, Bd. 12.

Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmungen bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 45.

Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 8.

Stockman, The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. British med. Journal 1894, S. 881, 942.

— Remarks on the nature and treatment of pernicious anaemia. British med. Journal 1895, Bd. 1.

Stricker, Zur Lehre von der perniciösen Anaemie und dem Fettherz. Charité-Annalen 1875, Bd. 11.

Stühlen, Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anaemischen Zuständen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1895, Bd. 54.

Subottin, Mitteilung über den Einfluss der Nahrung auf den Haemoglobingehalt des Blutes. Zeitschr. f. Biologie 1871, Bd. 7.

Teichmüller, Ein Beitrag zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1896.

Thiele und Nehring, Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einflusse von Thyreoideapräparaten und bei anaemischen Zuständen des Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 30, 1896.

Uhthoff, Über die pathologisch-anatomischen Retinalveränderungen bei progressiver perniciöser Anaemie. Klin. Monatsschr. f. Augenheilkunde 1880, § 513.

Vanni, Sull' origine intestinale della chlorosi. Morgagni 1893, Nr. 9. Referat: Centralbl. f. innere Medicin 1894, Nr. 15.

Vierordt, Archiv f. phys. Heilkunde 1854, Bd. 2. (Citiert nach Panum.)
Viglezio, Sulla pathogenesi dell' urobilinuria. (Citiert nach v. Noorden.) Lo Sperimentale 1891, S. 225.
Vlajeff, Zur Frage nach der Bedeutung des breiten Bandwurmes in der Ätiologie der perniciösen Anaemie. Wratsch 1894 (russisch). Citiert nach Schauman und Tallqvist.
C. Voit, Gewicht der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Zeitschr. f. Biologie 1894, Bd. 30.
— Über die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biologie 1866, Bd. 2.
v. Voss, Anatomische und experimentelle Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1897, Bd. 58.
Warmann, Über die rectale Applicationsweise der physiologischen Kochsalzlösung bei Verblutenden. Therapeut. Monatshefte 1893, Nr. 9.
Weigl, Ein Fall von perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. München 1893.
Hale White, Observations on the treatment of chlorosis by hydrochloric acid. Guy's Hosp. Rep. 1891.
Wiltschur, Zur Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1893.
Woltering, Über die Resorbierbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1895, Bd. 21.
A. E. Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. British med. Journal 1894, 15. Juli.
Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 33, H. 3 u. 4.
Zenoni, Delle alterazioni degenerative degli Eritroblasti nell' anemia perniciosa. Policlinico 1898.
Ziegler (Werhowsky), Über die Wirkung der erhöhten Eigenwärme auf das Blut und die Gewebe. XIII. Congress f. innere Medicin 1895.
v. Ziemssen, Über die Wirkungen des Eisens bei Chlorose. Münchener medic. Wochenschr. 1887, Nr. 31.
— Über subcutane Blutinjection und über eine neue Methode der intravenösen Transfusion. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
— Zur Methode der subcutanen Anwendung des Arsens. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 56.

Erklärung der Tafeln.

Sämtliche Zeichnungen sind nach Präparaten gefertigt, welche in Alkohol absolut. fixiert und mit Chenzinsky'scher Lösung gefärbt waren. Mikroskop: Leitz, Öl-Immersion $^1/_{12}$, Ocular 1, Tubuslänge 16.

Tafel I.

Fig. 1. Präparat von einer **acuten posthaemorrhagischen Anaemie** (post haematemesin), im Stadium der Blutkrise.

a Normale rote Blutkörperchen; die blassen sind haemoglobinärmer. *b* Normoblasten. b_1 Normoblast mit polychromatophilem Protoplasma. *c* und c_1 Normoblasten, bei denen der Kern im Begriff ist, auszutreten. *d* Freier, protoplasmaloser Normoblastenkern. *e* Lymphocyt. *f* polynucleärer Leukocyt.

Fig. 2. Präparat von **einfacher chronischer Anaemie** schwersten Grades (in einem Falle tertiärer Syphilis).

a Rote Blutkörperchen von sehr starker polychromatophiler Degeneration. *b* Höchste Haemoglobinverarmung der Blutscheiben; „Pessarformen". *c* Mikrocyten. *d* Blutplättchen. *e* Polynucleärer Leukocyt. *f* Grosser mononucleärer Leukocyt.

Tafel II.

Fig. 3. Präparat eines Falles von **progressiver perniciöser Anaemie** unbekannter Ursache, entnommen bei ziemlich schwerem Allgemeinzustand.

a Megalo- oder Gigantoblasten; das Protoplasma zeigt starke Polychromasie. *b* Auftreten färbbarer Pünktchen in Erythrocyten von normal färbbarem Protoplasma. *c* und *d* Polychromatophile Degeneration. *e* Megalocyten. *f* Normocyten.

Fig. 4. Präparat desselben Falles; einige Zeit später entnommen, bei völligem Wohlbefinden und auch objectiv vorzüglichem Allgemeinzustand.

a Punktierte Erythrocyten mit normalem und mit anaemisch degeneriertem Protoplasma. *b* Polynucleärer Leukocyt. *c* Normale rote Blutkörperchen. *d* Etwas vergrösserte Erythrocyten.

Fig. 5. Serie von Zellen aus einem Präparat **schwerer progressiver perniciöser Anaemie** unbekannter Ätiologie; zwei Tage ante mortem entnommen.

a Kernhaltige rote Blutkörperchen, deren intensive Kernfärbung sie als Normoblasten charakterisiert. a_1 und a_2 Kernteilungsfiguren in Erythrocyten; das Protoplasma fein punktiert. *b* Beginnende Karyolysis in einem Megaloblasten. *c* Erythroblasten mit grober Körnelung des Protoplasma. *d* Kernreste (?) und Punktierung des Protoplasma. *e* und *f* Fein punktierte rote Blutkörperchen. *g* Megalocyt mit zwei blauen Körnchen: Kernreste (?) im polychromen Protoplasma.

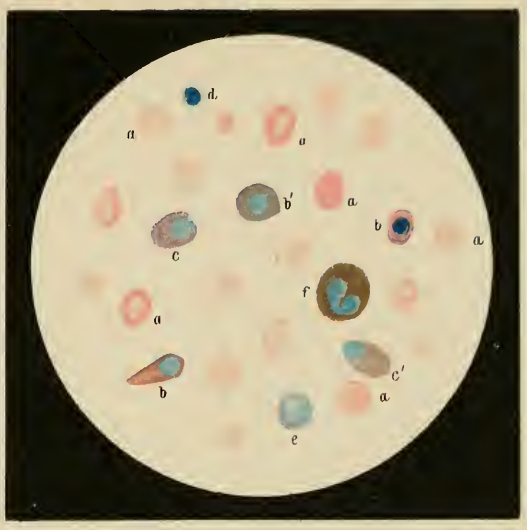


Fig. 1.

Acute posthaemorrhagische Anaemie; Blutkrise.

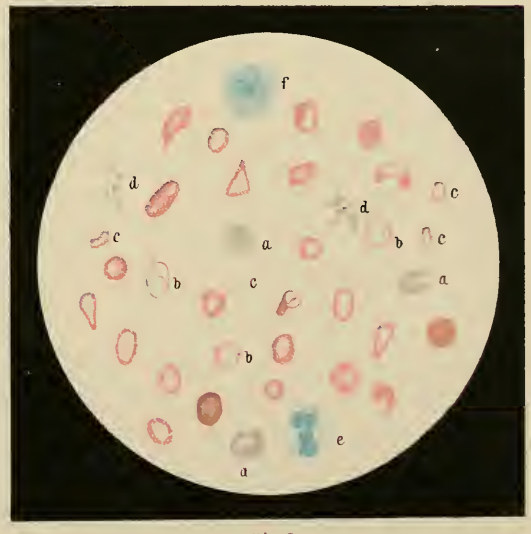


Fig. 2.

Einfache chronische Anaemie.

Gez. Paula Guenther

Lith. u. Kunstdruckerei v. Th. Bannwarth, Wien.

Verlag v. Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.

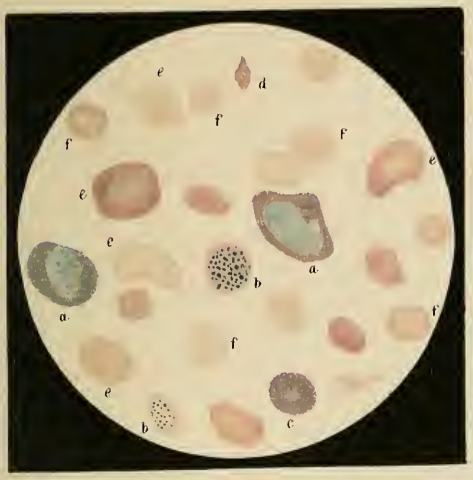


Fig. 3.
Progressive perniciöse Anaemie.

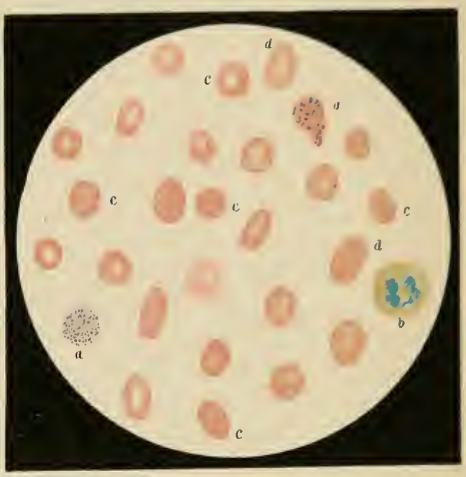


Fig. 4.
Dasselbe; Stadium der Remission.

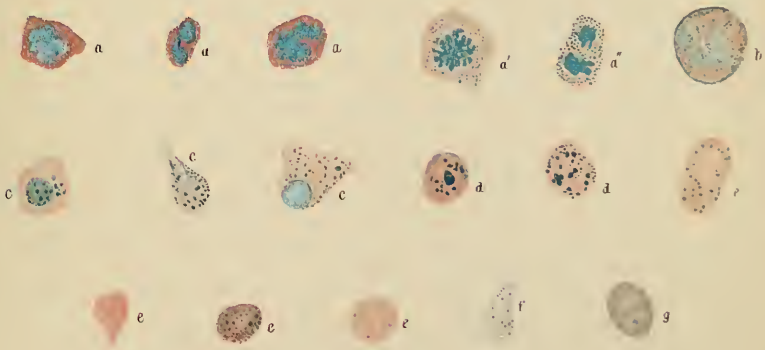


Fig. 5.
Erythroblasten und punktierte Erythrocyten.

Gez. Paula Guenther. Lith. u. Kunstdruckanst. v. Th. Bannwarth, Wien.

Verlag v. Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.

RC641 Eh8
Ehrlich
Die anaemie.